ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année scolaire 1961-1962 Thèse n° 48

Contribution à l'étude de Trypanosoma congolense

(Sa biologie et sa chimio-résistance au Moranyl et à l'Antrycide Pro-Salt)

THÈSE

présentée à la

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 26 juin 1962

pour obtenir le grade de docteur vétérinaire

par

Jean-Pierre BERSON

né le 6 octobre 1936, à Toulouse (Haute-Garonne)

Imprimerie " Au Manuscrit "
10, Rue Paul-Bert ALFORT (Seine)

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552306_0049

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année scolaire 1961-1962 Thèse n° 48

Contribution à l'étude de Trypanosoma congolense

(Sa biologie et sa chimio-résistance au Moranyl et à l'Antrycide Pro-Salt)

THÈSE

présentée à la

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 26 juin 1962

pour obtenir le grade de docteur vétérinaire

par

Jean-Pierre BERSON

né le 6 octobre 1936, à Toulouse (Haute-Garonne)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Imprimerie " Au Manuscrit "
10, Rue Paul-Bert ALFORT (Seine)

1962

PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur : FLORIO
Directeur Honoraire : JUNG
Professeur honoraire : CUNY

Professeurs

	MM.
Physique et Chimie biologiques Pharmacie, Toxicologie, Hygiène et Inspection du lait	TAPERNOUX
Anatomie descriptive, Anatomie appliquée	BARONE
Physiologie, Pharmacodynamie, Thérapeutique, Matière médicale	BOST
Histologie, Embryologie, Tératologie, Anatomie pathologique	LUCAM
Hygiène et industrie des aliments d'origine animale	FLACHAT
Zoologie appliquée, Parasitologie	EUZEBY
Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale	COLLET
Pathologie médicale des équidés et des carnivores. Législation vétérinaire	FLORIO
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	COTTEREAU
Pathologie de la reproduction, Obstétrique	BERTRAND
Immunologie et Microbiologie, Maladies légalement contagieuses et Police sanitaire	JOUBERT
Agronomie. Botanique appliquée. Alimentation	JEAN-BLAIN
Ethnologie. Hygiène. Economie rurale. Zootechnie	FROGET

Chefs de Travaux

MM. MAGAT, FERNEY, RUCKEBUCH, *Agrégés.*
MM. BUSSIERAS, OUDAR, PAVOT, VAN HAVERBEKE.

Examinateurs de Thèse

Président : M. le Professeur COUDERT

Premier Assesseur : M. le Professeur EUZEBY

Deuxième Assesseur : M. le Professeur JOUBERT

La Faculté de Médecine et l'Ecole Nationale Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A la mémoire de mon père

A ma mère

A ma femme

A mes parents

A mes amis

A M. le Professeur COUDERT

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Qui nous a fait l'insigne honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

A M. le Professeur J. EUZEBY

Professeur de parasitologie et de dermatologie à l'Ecole Vétérinaire de Lyon

Que nous tenons à remercier bien sincèrement pour la sympathie qu'il nous a témoignée, pour ses conseils éclairés et les facilités qu'il nous a données pour travailler dans son laboratoire et qui nous ont permis de découvrir l'intérêt des sciences parasitologiques.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A M. le Professeur JOUBERT

Professeur de Bactériologie à l'Ecole Vétérinaire de Lyon

Qui a bien voulu accepter de juger notre thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A M. le Professeur R. FLORIO

Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Hommage respectueux et reconnaissant.

A MM. BUSSIERAS et OUDAR

Pour la bienveillance et la sympathie qu'ils nous ont témoignées.

A tous nos maîtres de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

A MM. les Docteurs PERREAU, CHAUVIER et MAILLOT

Chefs de Service à l'Institut d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux

Pour les conseils et la sympathie qu'ils ont bien voulu nous témoigner.

A mes maîtres de l'Institut Pasteur

MM. les Professeurs GRENIER et COLAS-BELCOUR

A M. le Docteur SAUVEL

Inspecteur général de l'Elevage Outre-Mer
Directeur de l'Institut d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux

Qui a suggéré notre orientation et qui nous a apporté une aide précieuse pour la réalisation de ce travail et nous a toujours manifesté bienveillance et sympathie.

PLAN DE L'ETUDE

I. — GENERALITES.

1°) Définition et rappels systématiques et morphologiques concernant **T. congolense.**

2°) Les vecteurs de **T. congolense.**

3°) Répartition géographique et aspects cliniques de l'infection.

4°) Définition de la chimio-résistance aux trypanocides en général.

5°) Méthodes d'obtention de la chimio-résistance au laboratoire.

6°) Equilibre biologique entre l'hôte et le parasite.

7°) Généralités sur la Suramine sodique (Moranyl).

8°) Généralités sur la Quinapyramine (Antrycide).

II. — ESSAIS PERSONNELS.

A) Création d'une souche de **Trypanosoma congolense** chimio-résistante au Moranyl par la méthode des rechutes, associée à celle des passages.

B) Etude de l'intérêt de l'irradiation par les rayons de Roengen, dans la production d'une souche de **Trypanosoma congolense** chimio-résistante à l'Antrycide Pro-salt.

III. — CONCLUSIONS.

IV. — GRAPHIQUES.

V. — BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Les trypanosomoses constituent à l'heure actuelle l'obstacle majeur au développement de l'élevage africain, d'abord par les pertes directes qu'elles provoquent, et également par les prédispositions aux grandes épizooties qu'elles créent, en dépit des multiples médications.

Nous avons choisi d'étudier **Trypanosoma congolense**, d'une part parce qu'il est l'agent pathogène d'une trypanosomose importante, d'autre part parce qu'il peut être facilement inoculé aux animaux de laboratoire. Enfin si les trypanosomes existent en Asie du Sud, en Amérique centrale et méridionale, et en Europe méditerranéenne, on peut dire que l'infection à **Trypanosoma congolense** est spécifiquement africaine.

Deux médicaments trypanocides ont été utilisés au cours de ce travail. Il s'agit du Moranyl (Spécia Rhône Poulenc) nom déposé de la suramine sodique, dont les « complexes » constituent actuellement les nouvelles médications trypanocides; et également de l'Antrycide Pro-salt (Imperial Chemical Industry) nom déposé de la quinapyramine, dont l'utilisation pratiquement généralisée a donné de très bons résultats dans la lutte contre les trypanosomoses.

Notre travail a pour objet d'exposer, dans une première partie, uniquement bibliographique, les données actuelles sur le parasite et sur sa biologie, ainsi que le problème de la chimiorésistance à la médication trypanocide.

Une étude biochimique des deux trypanocides que nous venons de citer, précède deux expérimentations personnelles. Dans la première, nous avons cherché à obtenir une souche de **Trypanosoma congolense** chimio-résistante au Moranyl, en « habituant » les parasites à des doses de trypanocide de plus en plus grandes. Dans la seconde expérimentation, nous avons essayé de

mettre en évidence, l'intérêt de l'irradiation des souris d'expérience trypanosomées, par les rayons de Roentgen, dans la création d'une autre souche de parasites chimio-résistants à l'Antrycide Pro-salt; étant donné le rôle inhibiteur de ces rayons, vis-à-vis des défenses d'un hôte soumis à une infection.

Comme nous le verrons ultérieurement, la création de souches de **Trypanosoma congolense** chimio-résistantes au Moranyl et à l'Antrycide constituent une étape, en vue d'obtenir une souche de **T. congolense** finalement « omnirésistante » aux trypanocides actuellement utilisés, et sur laquelle on pourra tester l'activité de nouveaux médicaments.

I. — GENERALITES

1°) Définition et rappels systématiques et morphologiques concernant Trypanosoma congolense

Protozoaire flagellé sanguicole, **Trypanosoma congolense** Broden 1904 (*) se situe au sein de l'embranchement des Flagellés, dans le genre Trypanosoma.

L'espèce **congolense,** a donné son nom au groupe **congolense,** qui comprend plusieurs trypanosomes. La classification de ces différentes variantes (certaines désignées improprement sous le nom d'espèces) faite à la suite des travaux de Broden (1904 et 1906 a et b) et reprise par Laveran et Mesnil en 1904 et Laveran en 1908, a fait, ces dernières années, l'objet d'une mise au point de Hoare (1959), et c'est celle-ci que nous citerons.

Les trypanosomes apparaissant dans le sang périphérique de l'hôte parasité sont, soit de mêmes dimensions, il s'agit alors de formes dites monomorphiques, soit de dimensions variables, c'est-à-dire polymorphiques avec ou sans flagelle.

D'après Hoare, on distingue :

Formes monomorphiques ou polymorphiques, à flagelle libre absent ou présent, et à kinétoplaste marginal.

1°) Formes monomorphiques :

Courtes mesurant de 12,2 à 14,4 μ de longueur **T. congolense** Broden

Longues mesurant de 15,3 à 17,6 μ de longueur **T. dimorphon** Dutton et Todd.

(*) Synonymes : **T. pecorum, T. nanum, T. montgomeryi.**

2°) Formes polymorphiques :

Courtes ou longues avec ou sans flagelle libre

Membrane ondulante visible ou non ..... **T. simiae** Bruce et coll. (**).

L'espèce **congolense sensu stricto** se subdiviserait en quatre souches pour certains auteurs (Laveran et Mesnil 1905), et en trois seulement pour d'autres (Schilling et coll. 1932). Il y aurait enfin 24 variantes pour chaque souche signalée par Laveran (Ritz 1914 et 1916).

Depuis les travaux de Hoare, Godfrey (1960) a publié une étude biométrique relative à **Trypanosoma congolense** (également signalée par K.-C. Willett dans le rapport annuel 1959 du « West African Institute for Trypanosomiasis Research »), et il semblerait qu'il faille considérer **Trypanosoma congolense** et **Trypanosoma dimorphon** comme une seule et même espèce comprenant trois « types » de trypanosomes :

Le type **dimorphon** qui aurait moins de 17 p. 100 de formes courtes et 19 p. 100 ou plus de formes longues.

Le type **congolense** proprement dit avec plus de 28 p. 100 de formes courtes et moins de 3 p. 100 de formes longues.

Le type intermédiaire aux deux précédents, et qui aurait de 17 à 42 p. 100 de formes courtes et de 4 à 11 p. 100 de formes longues.

Godfrey conclut également, que la longueur des trypanosomes est fonction de l'espèce qu'ils parasitent.

Chez les bovidés et les moutons, le type **congolense** mesure de 11,2 à 12,9 μ de longueur, chez les chiens il a de 13,3 à 13,8 μ.

Le type **dimorphon** mesure 13,7 à 15 μ chez les uns, et 15 μ à 15,6 μ chez les autres.

Le type intermédiaire enfin mesure 12,9 à 13,8 μ chez les bovidés et 12,4 à 13,6 μ chez les chiens.

Peel et Chardome (1954) ont défendu la même idée de continuité entre **Trypanosoma congolense et Trypanosoma dimorphon.**

Chez **Trypanosoma congolense** le noyau est médian, le blépharoplaste est généralement non visible. Le kinétoplaste marginal, est tangent à la paroi cellulaire et voisin de l'extrémité postérieure

---

(**) A propos du polymorphisme de **T. simae** on pourra consulter : Bourguignon 1933, 1934, 1935. Hoare 1936 et 1937. Schwetz 1930, 1932, 1934, 1937 et 1938. Culwik et Fairbairn 1947.

du corps qui est émoussée. Il n'y a pas de flagelle libre et la membrane ondulante peu développée est quelque fois visible.

Suivant l'état clinique du sujet parasité et suivant l'ancienneté de l'infection, **T. congolense**, qui se déplace peu dans le champ du microscope, est, soit agité de mouvements très vifs assimilables à un frétillement, soit d'oscillations lentes et serpentiformes.

Comme tous les trypanosomes, **T. congolense** se multiplie par bipartition. Il semble cependant, d'après les phénomènes de conjugaison observés par Van der Plank (1944) et par Fiennes (1945), que l'hypothèse d'une multiplication sexuée, par fusion de gamètes mâles et femelles, ne soit pas à rejeter.

2°) Les vecteurs de Trypanosoma congolense

Comme la plupart des trypanosomes, **T. congolense** est transmis par des Glossines, dans l'intestin moyen desquelles il se développe sous la forme « Trypanosome ». Après avoir franchi la membrane péritrophique qui double le tube digestif (Gordon 1957), il gagne le proboscis de la mouche où on le rencontre sous les formes « Trypanosome » et « Crithidia ». Le trypanosome aboutit enfin à l'hypopharynx, où il revêt la forme métacyclique rencontrée dans le sang périphérique des animaux parasités. Ce genre de développement est dit « antérograde ».

Bien que **Trypanosoma congolense** soit essentiellement transmis, suivant les régions, par **Glossina morsitans, Gl. longipalpis, Gl. tachinoides, Gl. palpalis, Gl. brevipalpis et Gl. pallidipes**, on peut dire que toutes les espèces de glossines sont capables de transmettre ce trypanosome.

Parmi les différentes espèces de glossines susceptibles de transmettre ce parasite, on peut citer plus spécialement :

Dans le groupe Fusca (sous-genre **Austenina** Townsend) :

Glossina brevipalpis Newstead, 1910; signalée au Congo ex-Belge, Zoulouland, Rhodésies, Nyassaland, Tanganyika, Kenya et Mozambique.

Glossina medicorum Austen, 1911; signalée au Liberia, Côte d'Ivoire, Gold Coast, Dahomey, Sud Niger, Gabon.

Glossina tabaniformis Westwood, 1850; signalée au Niger S., Côte d'Ivoire, Cameroun, Centre Afrique, Gabon, Congo, ancienne fédération A.E.F.

Glossina fusca *f. fusca* Walker 1849 et *f. congolensis* Newstead

et Evans 1921, Guinée, Sierra Leone, Liberia, Côte d'Ivoire, Gold Coast, Togo, Niger, Cameroun, Centre Afrique, Gabon, Congo ex-Belge.

Glossina nigrofusca Newstead, 1910; Côte d'Ivoire, Sierra Leone, Gold Coast, Niger S., Centre Afrique, Cameroun, Liberia, Centre du Congo ex-Belge.

Glossina longipennis Corti, 1895; signalée au Kenya et en Ouganda, et au Tanganyika.

Glossina schwetzi Newstead Evans, 1921; Congo, Angola, Gabon.

Glossina fuscipleuris Austen, 1911; Congo, Kenya, Ouganda, Centre Afrique.

Dans le groupe Palpalis (s.-g. **Nemorhina** Rob-Desv.) :

Glossina caliginea Austen, 1911; signalée au Gabon, Centre Afrique, Gold Coast, Nigeria, Cameroun.

Glossina palpalis palpalis Robineau-Desvoidy, 1830; Sénégal, Gambie, Guinée Portugaise et Guinée ex-Française, Liberia, Sierra Leone, Côte d'Ivoire, Gold Coast, Togo, Dahomey, Soudan, Niger, Haute-Volta, Gabon, Congo, Centre Afrique, Cameroun, Angola.

Glossina tachinoides Westwood, 1850; Tchad, Centre Afrique, Guinée, Gold Coast, Togo, Dahomey, Haute-Volta, Niger, Cameroun.

Glossina pallicera Bigot, 1891; Gabon, Centre Afrique, Sierra Leone, Liberia, Côte d'Ivoire, Gold Coast, Niger du Sud, Cameroun, Congo.

Glossina fuscipes *f. fuscipes* Newstead 1901, *f. martinii* Zumpt 1935 et *f. quanzensis* Pires 1948; Gabon, Congo, Centre Afrique, Tchad, Cameroun, Angola.

Dans le groupe Morsitans (s.-g. **Glossina** Wied.) :

Glossina morsitans morsitans Westwood, 1850; a été signalée au Congo, Angola, Rhodésie, Nyassaland, Tanganyika, Ouganda et Mozambique.

Glossina morsitans submorsitans Newstead, 1910; Tchad, Congo, Cameroun, Sénégal, Gambie Anglaise, Guinée Portugaise, Gold Coast, Togo, Dahomey, Haute-Volta, et Centre Afrique.

Glossina swynnertoni Austen, 1923; Tanganyika.

Glossina longipalpis Wiedmann, 1830; Sénégal, Guinée, Sierra Leone, Côte d'Ivoire, Gold Coast, Togo, Dahomey, Nigeria, Cameroun et Congo ex-Belge.

Glossina pallidipes Austen, 1903; Congo, Zoulouland, Rhodésie du Sud, Nyassaland, Kenya, Ouganda, Mozambique, Somalie Italienne.

Glossina austeni Newstead, 1912; Zoulouland, Tanganyika, Kenya, Mozambique.

Ce rapport, d'ailleurs incomplet, a été établi d'après le « Colloque International sur les Trypanosomiases » tenu à Luanda en 1958 et d'après les travaux de Dutton (1907), Hegh (1929), Roubaud, Colas-Belcour et Rageau (1950), Roubaud et Maillot (1952), Rageau et Adam (1953), Maillot (1959).

En dehors des glossines, qu'il convient de considérer comme des vecteurs spécifiques, et qui seules permettent aux trypanosomes d'effectuer leur développement cyclique normal, il faut signaler l'intervention possible d'autres insectes piqueurs hématophages. En effet, chez ceux-ci, **Trypanosoma congolense** ne subit pas de développement, et ils interviennent seulement comme transmetteurs mécaniques suivant le processus des « repas interrompus ».

Au milieu d'un troupeau qui ne compte que quelques individus malades, il suffit que ces insectes piquent les sujets sains, après avoir commencé leur repas sur un malade, pour infecter tous les individus.

Les mouvements des animaux sont à l'origine du déplacement des insectes. La survie des trypanosomes dans la trompe de ces derniers est suffisante pour permettre leur passage d'un animal à un autre. (Nieschulz 1935, Zumpt 1949, Oldroyd 1954).

Ces insectes piqueurs peuvent être :

des **Tabanidae : Tabanus, Pangonia, Chrysops, Hematopota;**

des **Stomoxidinae : Stomoxys, Lyperosia.**

Ce mode de transmission par repas interrompu est présumé exister dans toutes les régions où la densité des glossines n'est pas suffisante pour expliquer l'infection trypanosomienne des animaux, bien souvent sans que l'on puisse apporter une preuve formelle de ce genre de transmission. (Leclercq 1952, Finelle 1954, Dias 1958) (*).

(*) Signalons pour mémoire que la transmission expérimentale de **Trypanosoma congolense** par **Aedes aegypti** a été réalisée par Nieschulz en 1940.

3°) Répartition géographique et aspects cliniques de l'infection à Trypanosoma congolense

En Afrique Occidentale, la répartition géographique de **Trypanosoma congolense** est semblable à celle des glossines. Il convient d'ailleurs de tenir compte de la transhumance, au cours de laquelle les troupeaux peuvent être piqués en descendant dans le sud. (Buxton 1948, Larrat 1958, Mornet 1953 a et b, 1961).

Limitée au Nord par une ligne parallèle à l'équateur, l'aire de répartition passe par Kaolak, Tambacounda, Bakel (Sénégal), Kayes, Dioka (Nioro), Kolokani, Bandiaraga (Mali), Sebba (Haute-Volta), Diapaga (Niger), et le Tchad (Receveur 1948).

Dans cette partie de l'Afrique, les bovidés sont surtout atteints, puis à un moindre degré les équidés, les petits ruminants et le porc.

Trypanosoma congolense n'a pas été signalé en Mauritanie ni au Mali, mais il sévit en Centre Afrique (Finelle 1958).

En Sierra Leone, au Liberia et en Côte d'Ivoire, **T. congolense** parasite les bovins, les porcs et les chiens, essentiellement les animaux importés ou issus de croisements avec des races européennes (Baker 1958, Birkett 1958).

Ce trypanosome qui existe sans doute en Haute-Volta n'y a pas encore été signalé, mais il sévit au Nigeria et au Ghana (Wilson 1958).

Dans les territoires correspondant au Congo ex-Belge, et au Ruanda Urundi, **Trypanosoma congolense** parasite les bovidés, les chevaux, les petits ruminants, le porc et le chien. (Peel et Chardome 1954, Herin 1958, Van den Berghe 1958).

Enfin **T. congolense** sévit au Kenya, en Angola et dans les Rhodésies, chez les bovidés, les équidés, les petits ruminants et les chiens. (Whiteside 1958, Dias 1958, Shaw 1958, Lawrence 1958).

Il a été virtuellement éliminé de l'Ouganda. Quelques cas ont été signalés au Nyassaland et au Mozambique, sur les bovidés, les petits ruminants, les ânes et les chiens. (Randall 1958, Aspinall 1958, De Andrade Silva 1958).

D'une manière générale, dans tous les territoires précités, le gibier intervient toujours comme un réservoir de virus difficile à éliminer. (Ashcroft 1959, Randall 1959).

*
**

Cliniquement, la maladie peut revêtir une forme variable suivant l'espèce animale parasitée. (Hornby 1921 1937 et 1950, Curasson 1943, Anon 1947).

En Afrique, **Trypanosoma congolense,** est avec **T. brucei** et **T. vivax** l'agent de la trypanosomose du bétail connue sous le nom de **Nagana.**

Chez le cheval, la maladie revêt généralement une forme chronique, de même chez l'âne. Le décours de la maladie est caractérisé par de l'anémie et un amaigrissement progressif, opacité cornéenne et catarrhe nasal. La guérison est de rigueur.

Chez les bovidés (zébus et croisements) on rencontre les mêmes états cachectiques s'aggravant généralement par de la diarrhée et un syndrome parétique; l'animal meurt d'épuisement, ou guérit après une très longue convalescence. (Bell et Jones 1946, Fiennes 1946 et 1950).

Très rarement aiguë ou subaiguë, la maladie du porc se présente fréquemment sous la forme chronique à évolution lente, bien que les porcs autochtones soient pour la plupart résistants, ou infectés latents sans extérioriser aucun symptôme.

Le dromadaire est très sensible, et souvent victime d'une infection de type aiguë.

Les chiens (en dehors des races autochtones spontanément résistantes) s'infectent occasionnellement au moment d'un passage dans une région à glossines. La maladie est chronique, rarement aiguë ou subaiguë, se traduisant par de l'alopécie, de l'amaigrissement, et quelquefois des convulsions et de la diarrhée.

La maladie est rarement naturelle chez le chat, chez lequel elle évolue d'une façon subaiguë ou chronique. On constate de l'alopécie comme pour le chien, ainsi que de l'amaigrissement. Si l'adulte peut guérir, le jeune chat meurt généralement.

En ce qui concerne les rongeurs sauvages, et les animaux de laboratoire, ils sont tous plus ou moins sensibles suivant l'origine de la souche infectante. Comme nous le verrons ultérieurement, la durée d'incubation de la maladie expérimentale du cobaye se situe entre 3 et 14 jours, avec des extrêmes jusqu'à 27 jours. Du point de vue anatomo-pathologique, le foie subit la dégénérescence graisseuse et la splénomégalie est de rigueur.

Chez la souris, l'incubation de la maladie est de 4 à 5 jours, la parasitémie devient maximale vers le 8^{e} jour et l'animal meurt en 15 jours à 1 mois, en présentant les mêmes signes anatomo-pathologiques que le cobaye. Exceptionnellement la souris peut guérir de l'infection expérimentale.

Chez le rat, la durée de l'incubation de la maladie est sensiblement la même que chez la souris. La mort survient en 15 à 18 jours.

4°) Définition de la chimio-résistance des Trypanosomes à la médication trypanocide en général (*)

L'état de chimio-résistance se caractérise chez les protozoaires comme chez les métazoaires par le fait que le toxique employé pour détruire une espèce déterminée, après s'être montré actif pendant un certain temps, perd peu à peu de son efficacité, même lorsque la dose initiale est plusieurs fois multipliée.

En ce qui concerne les trypanosomes, il se produit un genre de sélection naturelle à l'issue de laquelle, la souche devenue résistante peut supporter sans en être aucunement altérée, des doses de médicament qui auraient eu très facilement raison de la souche d'origine. On a constaté que la chimio-résistance acquise à un trypanocide donné était transmissible dans le temps ce qui veut dire plus simplement, qu'une souche une fois résistante garde la plupart du temps cette résistance inaltérée. La chimio-résistance acquise peut également se conserver lorsque les trypanosomes passent chez les glossines.

Franke et Roehl, au laboratoire d'Ehrlich, en Allemagne, furent les premiers à avoir pu réaliser et mettre en évidence, dès 1907, la chimio-résistance à la para-rosaniline sur une souche de **Trypanosoma brucei.**

Depuis cette première expérimentation, soit à la suite de travaux de laboratoire, soit spontanément dans les conditions de l'élevage africain, on a couramment rencontré des trypanosomes chimio-résistants.

Cette résistance se manifeste :

aux colorants dérivés de l'azobenzène (les différents Trypans),

aux arsenicaux tri et pentavalents,

aux urées symétriques (Suramine ou Moranyl),

aux dérivés de la quinoléine (Antrycide),

aux dérivés des phénanthridines (Dimidium, Ethidium, Prothidium, Métamidium) et à leurs différents sels.

et même aux diamidines (Bérénil) pour lesquelles on avait pensé pendant longtemps qu'il n'existait pas de chimio-résistance. (Leach 1961 et Whiteside 1960).

A la suite de ces fâcheuses constatations, il serait souhai-

(*) A propos des trypanocides et de la chimio-résistance qu'ils occasionnent on pourra voir Finelle 1952, Schnitzer et Grunberg 1957.

table, comme l'a fait remarquer Williamson (1960), d'orienter la production des nouveaux trypanocides vers des constituants différents des noyaux aromatiques et phénanthridiniques.

En effet, bien qu'il soit assez aisé de produire de nouveaux trypanocides, les nouveaux médicaments ne diffèrent souvent de ceux qui les ont immédiatement précédés, que par quelques groupements chimiques « rajoutés » à une formule déjà existante. Il s'en suit ce à quoi on devait s'attendre, c'est que les trypanosomes ayant acquis ailleurs leur état résistant à la formule de base, ont « peu d'efforts » à faire, pour modifier, une fois de plus, leur métabolisme et s'adapter au nouveau milieu supposé parfaitement dysgénésique. C'est ce qui constitue le problème des résistances croisées.

Ainsi, (Whiteside 1960), une souche de trypanosomes résistante à l'Antrycide se trouve partiellement résistante à l'Ethidium et au Bérénil. Aux doses curatives, une souche de trypanosomes résistante à l'Antrycide l'est également à l'Ethidium (Homidium) et au Métamidium; et inversement.

A la suite de la résistance à l'Antrycide, on voit apparaître la résistance au Prothidium, au Dimidium, et au Moranylate de Métamidium.

La résistance au Prothidium entraîne la résistance à l'Antrycide et peut-être au Moranylate de Métamidium, laquelle conduit à la résistance à l'Ethidium et au Bérénil.

D'après Whiteside il semble que la chimio-résistance des trypanosomes en pays africains soit liée aux problèmes suivants :

1°) Du fait de la difficulté de l'appréciation des poids des animaux, les sujets parasités sont traités avec des doses de trypanocide inférieures à ce qu'elles devraient être, si bien que le vieil aphorisme qui sert de règle dans l'emploi des antibiotiques (frapper vite, fort et longtemps), pouvant parfaitement s'appliquer à l'utilisation des trypanocides, n'est pas respecté, puisque la première injection de médicament ne tue pas les trypanosomes. Il peut se faire également que si le produit utilisé est irritant, la quasi totalité de la dose thérapeutique se trouve éliminée à la suite d'escarre ou d'abcès au point d'injection.

2°) La chimio-résistance peut aussi apparaître lorsque les animaux vivent dans des régions où la densité des glossines est très importante et où les réinfections sont fréquentes.

3°) Enfin, un des facteurs de la chimio-résistance résulte des traitements irréguliers, laissant ainsi l'animal sous une protection plus nuisible qu'efficace, puisque dans son sang le médicament ne se trouve plus en quantité suffisante pour tuer les trypanosomes

qui commencent ainsi à s'accoutumer à des micro-doses de toxique.

En conséquence, devant la carence de la thérapeutique employée dans ce domaine, comme dans d'autres, sans méthodes et sans bases suffisantes, il a paru nécessaire de créer, en laboratoire, des souches de trypanosomes chimio-résistants aux trypanocides employés actuellement sur le terrain, et d'examiner ensuite de quelle manière de nouveaux produits chimiothérapiques (en attendant de pouvoir utiliser des produits d'origine biologique) pourraient vaincre ces chimio-résistances sans en créer trop vite de nouvelles.

Pour ce genre d'études, il faut connaître, en dehors des caractéristiques fournies par le fabricant, et qui concernent l'emploi courant du médicament :

La dose minimale effective qui débarrasse le sang des parasites pendant au moins 24 heures.

La dose minimale curative qui fait disparaître les trypanosomes pendant 28 jours au moins.

La dose létale qui tue l'animal d'expérience trypanosomé.

Ces formules sont généralement accompagnées de pourcentages donnant l'idée des moyennes. (Williamson et Rollo 1959).

5°) Méthodes d'obtention de la chimio-résistance au laboratoire

La chimio-résistance peut être obtenue soit **in-vitro**, soit **in-vivo.**

En ce qui concerne son développement **in-vitro** on doit constater que pour **Trypanosoma congolense,** le problème n'est pas encore résolu puisque c'est pratiquement le seul trypanosome à n'avoir pu être cultivé suivant une méthode pratique. Quelques essais ont été tentés pour le cultiver dans des milieux de cultures classiques (Ponselle 1924), ou additionnés de sang humain (Tobie 1958), sur des cultures de tissus de glossines (Trager 1959) ainsi que sur l'embryon de poulet (Pipkin 1960). En effet il serait du plus grand intérêt de pouvoir créer la chimio-résistance **in-vitro,** étant donné la difficulté qu'on a rencontré quelquefois en Afrique pour entretenir les rongeurs de laboratoires qui permettent les expérimentations.

In-vivo, la chimio-résistance est réalisable sur tous les animaux sensibles à **Trypanosoma congolense**, et qui sont capables de développer une parasitémie suffisante, éventuellement après avoir adapté la souche primitive à l'espèce animale sur laquelle on veut travailler, ce qui se réalise aisément au moyen de plusieurs « transfusions sanguines » en passant le même trypanosome d'un animal à un autre.

Différentes méthodes permettant de créer la chimio-résistance

1°) On peut travailler avec un seul animal, auquel, quand la parasitémie est parvenue au stade + + + ou + + + +, on administre une dose de trypanocide sub-curative, dont l'effet souhaité est de faire momentanément disparaître du sang périphérique, les trypanosomes, toujours très nombreux quand il s'agit de **T. congolense.**

Cette disparition n'implique pas la mort des parasites, puisque la période pendant laquelle l'animal est « blanchi » est d'autant plus longue que la dose sub-curative est plus importante.

En effet, au bout d'un temps plus ou moins long, les trypanosomes réapparaissent aussi actifs qu'auparavant. Cette question sera reprise dans les chapitres où nous rapportons les résultats d'expériences menées sur l'Antrycide Pro-salt et sur le Moranyl.

Cependant l'injection thérapeutique, même sub-curative, tue au moins une partie des parasites. Ceux qui résistent et qui sont à la base de la souche chimio-résistante sont probablement « absorbés » par la rate, ou les autres éléments du S.R.H. (W.A.I. T.R. 1959), qui les emmagasine, ce qui pourrait trouver confirmation dans l'essai de splénocontraction que nous avons tenté sur un chien.

La progression de la chimio-résistance sur un seul animal a été mise en œuvre par Mesnil et Brimont (1908). Breinl et Nierenstein (1908) travaillèrent sur une souche de **T. brucei** résistante à l'acide arsanilique, entretenue sur cheval et âne. En 1935, Pfeiffer et Tatum produisirent sur le chien une souche de **T. equiperdum** résistante au Mapharsen (oxyphénarsine). En 1933 Yorke et ses collaborateurs préparèrent, sur un cobaye, une souche de **T. brucei** résistante à la tryparsamide. Enfin, Wilson (1949) et Unsworth (1945), travaillant sur l'Antrycide, purent produire respectivement une souche de **T. congolense** et une souche **T. vivax** résistantes à ce trypanocide, entretenues sur bovins.

De rechute en rechute, ils parvenaient ainsi à obtenir une souche de plus en plus résistante au produit étudié.

Nous avons personnellement utilisé des rats et des souris pour produire des souches de **Trypanosoma congolense** résistantes au bromure de Dimidium, à l'Antrycide, au Moranyl, ainsi qu'à d'autres trypanocides très « actuels », par la méthode que nous venons d'exposer et qu'il est convenu d'appeler « méthode des rechutes ». Nous pensons cependant que cette méthode dont la réalisation est simple, reste soumise à de nombreuses interférences.

En effet, lorsque l'hôte est soumis à l'infection trypanosomienne, et, surtout quand il s'agit d'un trypanosome pathogène du type de **T. congolense,** l'animal ne tarde pas à souffrir de sa parasitémie même si celle-ci est périodiquement jugulée. Or, les trypanosomes ne pouvant pas proliférer dans le sang sans libérer des toxines et les produits de leur métabolisme, il s'ensuit une baisse des conditions physiques du sujet parasité. Un animal anémié n'est pas un bon terrain pour obtenir une multiplication satisfaisante des parasites.

L'inconvénient inverse de cette méthode des rechutes, correspond à l'association plus ou moins tardive des défenses naturelles de l'hôte, et de l'effet trypanocide du médicament. Les parasites sont alors rapidement éliminés alors que la dose de trypanocide était bien réellement sub-curative.

Ce résultat est aussi gênant qu'une parasitémie excessive et rapidement mortelle, et provient de l'entrée en action, dès la première semaine de parasitémie, du système réticulo-histiocytaire. Le S.R.H., dès les premiers jours de l'infection, libère en effet un anticorps **l'ablastine** qui inhibe la division des trypanosomes. Un deuxième anticorps, la **trypanolysine,** détruit alors les parasites incapables d'assurer leur « descendance ». Les cellules du système réticulé, phagocytent les débris.

On voit donc qu'attendre la rechute de la maladie sur un animal continuellement sollicité, est une méthode sujette à de multiples difficultés.

2°) Lors de nos expérimentations réalisées à l'Ecole Vétérinaire de Lyon dans le laboratoire du Professeur J. Euzeby et devant les carences de la méthode des rechutes, nous avions imaginé de travailler sur le même animal jusqu'à l'obtention de la première rechute, puis de passer les trypanosomes, déjà partiellement résistants, sur un nouveau sujet, de manière à garder toujours le porteur de l'infection dans un état clinique aussi satisfaisant que possible, et à nous préserver, dans la mesure du possible, de l'action « empêchante » des anticorps anti-trypanosomes. Le sang de l'animal ayant rechuté était injecté à un sujet neuf qui, quatre ou cinq jours plus tard, montrait une forte parasitémie et était traité à son tour, avec une dose de trypanocide légèrement supérieure à celle utilisée pour le premier traitement.

En réalité cette méthode, qui est intermédiaire entre la méthode des rechutes et celle dite des « courts passages » que nous exposerons plus loin, a été employée par de nombreux auteurs, parmi lesquels Morgenroth et Halberstaeder (1911), Yorke et coll. (1932), Wilson (1949), Rollo et Williamson (1951), Ormerod (1952), Fulton et Grant (1955).

3°) Il est également possible d'inoculer un animal, d'attendre le développement de la parasitémie et de traiter. Au bout d'un laps de temps variable, qui ne doit pas excéder 20 à 24 heures, on inocule le sang de cet animal à un sujet neuf, en estimant que les quelques heures que le trypanosome a passé en contact avec le médicament sont suffisantes pour lui conférer un début de chimio-résistance. Ces passages sont répétés aussi longtemps qu'il est nécessaire pour que la souche résiste à la dose maximale de trypanocide; cette dose est variable suivant l'animal utilisé. C'est la dose létale 50, dose qui sur un lot de 100 sujets en tue 50 (DL 50).

Cette méthode est dite des « courts passages », elle permet d'obtenir plus rapidement que les deux précédentes des trypanosomes chimio-résistants. Il arrive cependant, et nous en avons nous-même fait la constatation, que la résistance des trypanosomes ne corresponde pas à la dose médicament injecté, si l'on n'a pas la prudence d'augmenter très progressivement les quantités de trypanocide. Nous pensons que cette progression d'un passage à l'autre est fonction du trypanocide employé. Pour l'Antrycide, un écart de 1 mg/kg ne conduit pas à la chimio-résistance; il convient d'augmenter les doses de 0,5 à 0,3 mg/kg, ou, si on conserve l'écart de 1 mg/kg, de répéter plusieurs fois le même traitement.

Pour le Moranyl, on peut multiplier les chiffres ci-dessus par 20. Il faut, de toute façon, tenir compte du fait que plus la dose sera importante moins le trypanosome, après le temps d'exposition avec le médicament, sera infectant pour son nouvel hôte, ce qui explique l'augmentation du temps d'incubation.

Le plus important reste cependant de ne pas perdre la souche; on se rend parfaitement compte que les trypanosomes n'ont pas encore acquis la résistance qu'on leur suppose, quand on constate que les sujets traités, dont le sang a servi aux passages successifs restent négatifs à l'observation microscopique ce qui veut dire que la dose de trypanocide qu'on leur a administré a tué les trypanosomes, et qu'elle n'était pas sub-curative. Il est au contraire souhaitable que l'animal meurt de trypanosomose, ce qui prouve que le traitement n'étant pas efficace, il y a eu rechute de l'infection.

Margulies (1910) fut le promoteur de cette méthode, puis Morgenroth et Freund (1924). Schnitzer et Rosenberg en 1932 l'employèrent pour créer sur souris une souche de **Trypanosoma brucei** résistante à l'Arsphénamine. Dans cette expérimentation le temps d'exposition du trypanosome au médicament, avant son passage sur une souris neuve, variait de 3/4 d'heure à 24 heures. Schnitzer et ses collaborateurs rencontrèrent les mêmes diffi-

cultés signalées ci-dessus, à savoir qu'ayant fait croître trop rapidement les doses d'Arsphénamine, ils constatèrent que les souris qui avaient servi aux passages ne mouraient pas. Cependant, étant donné qu'ils avaient conservé leur souche, ils continuèrent les passages, en repartant de la plus faible dose qui faisait momentanément disparaître les trypanosomes.

En 1936 Naito et Oka obtinrent une souche de **Trypanosoma brucei** résistante à un arsenical pentavalent. Enfin, 16 passages permirent à Morgenroth et Freund d'obtenir la résistance à la suramine (Moranyl) en 47 jours.

4°) Nous devons signaler une autre méthode permettant d'obtenir des souches de trypanosomes chimio-résistantes. Elle consiste à « charger » l'animal servant d'hôte au parasite, avec des doses de trypanocides peu importantes, ceci avant de procéder à l'inoculation infectante. L'inoculation peut être répétée jusqu'à ce que l'infection se déclenche, ce qui se produit dès l'instant où la concentration du sang en toxique se trouve diminuée par l'élimination urinaire.

On peut donc dire que la production de trypanosomes résistants à un produit donné s'obtient, soit en déclenchant l'infection parasitaire et en appliquant le traitement lorsqu'on juge la parasitémie suffisante, soit en injectant d'abord le trypanocide et en recherchant ensuite à provoquer la trypanosomose.

5°) Enfin, il existe une méthode, qui allie l'originalité à l'efficacité, et qui a été mise en évidence par G. Chauvier au laboratoire de Protozoologie de l'Institut d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux à Alfort.

Nous avons vainement recherché, dans la littérature, un auteur en faisant mention; c'est cependant grâce à cette technique que nous avons pû obtenir dans les délais les meilleurs une souche de **T. congolense** résistante à plus de 250 mg/kg de Moranyl (DL 50 théorique pour la souris).

Alors que les précédents chercheurs administraient le trypanocide soit avant, soit après l'infection, G. Chauvier a imaginé de faire simultanément l'injection infectante dans le péritoine et le traitement à dose sub-thérapeutique par voie sous-cutanée.

La réalisation de cette technique sera exposée dans le chapitre de la résistance au Moranyl, disons dès maintenant que, faute de temps et de possibilité, nous n'avons pu trouver confirmation de ce procédé dans la création d'une souche de **T. congolense** résistante à l'Antrycide Pro-salt pour laquelle nous avons employé d'autres méthodes.

Cependant, la résistance au Moranylate de Metamidium, à laquelle nous nous sommes attachés ultérieurement, semble confirmer les résultats obtenus pour le Moranyl.

6°) Equilibre biologique entre l'hôte et le parasite. Augmentation de la parasitémie du sujet parasité par modification de sa résistance à l'infection.

Dans les méthodes dites classiques d'obtention de la chimio-résistance, qu'il s'agisse des rechutes avec ou sans passages ou de la méthode des courts passages proprement dite, il n'a jamais été question de modifier les réactions de l'animal de manière à empêcher ses défenses organiques d'interférer avec le développement de la parasitémie.

Dans les méthodes que nous allons citer, nous verrons qu'il est possible d'inhiber l'action du système réticulo-histiocytaire, et de supprimer ainsi, soit partiellement, soit totalement, la production d'anticorps anti-trypanosomes et la phagocytose; deux facteurs qui gênent notablement l'acquisition rapide de souches de parasites chimio-résistants.

En fait, les modifications de la parasitémie, résultant de la splénectomie, avaient été mises en évidence dès 1899 par Plimmer et Bradford. Ces auteurs travaillant sur des chiens, des chats, et des lapins infectés par **T. brucei**, ne conclurent pas tout d'abord à l'efficacité de l'opération. Mais en reprenant leurs expériences sur les animaux précités et sur des rats, ils constatèrent que la splénectomie augmentait le taux de l'infection expérimentale.

L'augmentation de la parasitémie due à l'ablation de la rate, chez les animaux atteints de trypanosomose, a été très discutée (Goble 1960).

Avec le groupe **brucei**, Laveran et Mesnil (1902) rapportaient le peu d'intérêt de cette méthode, employée chez les rats; Davis était du même avis (1931). Sauerberck (1905, 1906); Rodet et Vallet (1906, 1907) favorisèrent le développement de l'infection à **T. brucei**, chez des rats, des cobayes, des lapins et des chiens, en utilisant le splénectomie.

Les opinions diffèrent encore plus, quand il s'agit de constater l'avantage que présente la splénectomie dans les infections du groupe **evansi.** Nieschulz et Wawo-Roento (1930) favorisèrent le développement de la parisitémie chez le chien; Schwetz (1934) obtint les mêmes résultats favorables chez la souris. Laveran et Thiroux (1907); Massaglia (1907); Knowles et Das Gupta (1928); Tscherikower (1930) ne purent montrer l'action favorisante de la splénectomie sur le développement de la parasitémie. Sen

(1955) et Ormerod (1952) produisirent des souches de **T. equiperdum** Antrycido-résistantes en utilisant cette opération.

Avec le groupe **vivax**, Desowitz et Watson (1953) n'ont pu modifier le cours de l'infection du rat; Unsworth (1953) ne réussit à passer ce trypanosome de souris à souris seulement dans le cas où ces animaux étaient splénectomisés.

Enfin, dans le groupe **congolense**, si Browing (1934) n'obtint pas de résultats concluants sur l'infection de la souris, Schwetz (1934) constata que la splénectomie avait une action dépressive chez cet animal et chez le rat, et favorisait l'infection.

La splénectomie agit non seulement en diminuant la phagocytose, mais en supprimant une des sources d'anticorps anti-trypanosomes (Rowley 1950, Launoy 1944).

Si l'on suppose, et à juste tire, que l'ablation de la rate supprime une partie du système réticulé susceptible de ralentir le développement de la parasitémie, on doit constater aussi que le système réticulo-histiocytaire n'est pas uniquement représenté par cet organe (W.A.I.T.R. 1959). En conséquence, ce système de défense se caractérisant par son pouvoir phagocytaire et siègeant dans le foie, les poumons, les ganglions aussi bien que dans la moelle, ne peut être atteint que par une voie détournée. On a donc essayé de saturer ces phagocytes par diverses substances à grosses molécules, et ne s'éliminant que très lentement. (Taliaferro 1931, 1932, 1938).

De nombreux essais ont été réalisés avec les agents « bloquants » le S.R.H. En effet, Rosenthal et Spitzer (1924) employèrent du saccharate de fer, Kritschewski (1927), Jungeblut (1927), Feldt et Schott (1927) de l'encre de Chine, et Von Jancso (1934, 1935), et Hawking (1939) du cuivre électro-colloïdal.

La plupart des auteurs précités ont associé le blocage et la splénectomie (Kuhn 1938).

En dehors de l'intérêt que représente le blocage des phagocytes, on a constaté que des substances ou des procédés capables de diminuer la production d'anticorps de l'hôte, favorisaient également le développement de la parasitémie. (En effet la diminution des **ablastines** et des **trypanolysines** ne peut que favoriser la parasitémie).

A cet effet on a utilisé les salicylates, qui ont la propriété de diminuer le taux des gamma-globulines du sang, support des anticorps. Barnes (1951), Becker (1947, 1960, 1961), Herbert (1958), Lysenko (1951) Meyers et Lysenko (1953), Saul (1949).

Un résultat analogue a été obtenu avec la cortisone : Cantrell (1955 1956 et 1958), Herbert (1958 et 1961).

En ce qui concerne l'utilisation des salicylates et de la cortisone nous ne citons ici que les auteurs ayant employé ces produits au

cours de trypanosomoses expérimentales, bien plus nombreuses sont les expérimentations d'ordre plus général où il a été montré, avec nombre de résultats contradictoires, que les salicylates et la cortisone avaient la propriété de diminuer le taux des anticorps, chez les animaux soumis à ces médications.

A côté des produits capables de modifier la réponse immunitaire des organismes soumis à une infection, et plus particulièrement des hôtes mammaliens trypanosomés, nous devons signaler le sérum anti-S.R.H., l'hypophisectomie, et les variations de température auxquelles est soumis l'animal d'expérience. Anigstein (1945), Miale (1947), Goble (1958); Molonut (1947), Nagareda (1954); Ledingham (1908), Ross (1910), Murphy et Sturm (1925) Warner et Dobson (1954).

L'acide panthoténique et ses sels, ont également une action sur le métabolisme de l'hôte parasité, et peuvent modifier sa parasitémie.

La modification du taux des protéines sanguines par un régime approprié, ou des substances visant le même résultat, peut également agir sur la parasitémie (Benditt 1949, Keppie 1953).

Enfin, et pour conclure, il est connu depuis fort longtemps que les rayons X agissent sur les éléments de la lignée blanche et peuvent, selon les cas, soit inhiber, soit stimuler les réactions de défenses des organismes infectés. C'est l'action de rayonnement X sur l'évolution de la chimio-résistance d'une souche de **T. congolense** que nous avons étudiée en détail dans le chapitre suivant.

A côté des rayons X, il existe une substance dite radio-mimétique qui semble avoir une action voisine, c'est le dioxyde de thorium, utilisé également pour inhiber la réponse immunitaire des organismes parasités (Baillif 1953 et 1955, Hale 1953, Harris 1932, Irwin 1932, Reeves 1937, Rosenthal et Spitzer 1924, Goble et Boyd 1957, Goble et Singer 1960).

7°) Généralités sur la suramine sodique (Moranyl)

Définition de la Suramine sodique et synonymies

L'urée symétrique du méta-aminobenzoyl, méta-aminoparaméthyl-benzoyl-1 amino-naphtalène-4, 6 8-trisulfonate de sodium est désignée dans le Codex, sous le nom générique de Suramine sodique (Naphuride sodique).

Ce médicament trypanocide « in vivo » fut lancé en 1920 par les Allemands sous le nom déposé de « Bayer 205 », Naganol, ou Germanine, et synthétisé la même année en France, sous le nom

de « 309 Fourneau »; c'est actuellement le Moranyl Spécia (5.929 Rhône Poulenc), connu en Angleterre sous le nom d'Antrypol, et de Belganyl en Belgique.

Propriétés pharmacodynamiques

Très soluble dans l'eau, le Moranyl est presque uniquement employé en injections intra-veineuses, bien qu'il soit également actif « per os » (Ochoa 1927, Levaditi et Klarenbeeck 1927, Kolmer 1931).

Le Moranyl est essentiellement un médicament préventif, mais il a également des propriétés curatives. Son activité chimioprophylactique a été mise en évidence par Mayer et Zeiss (1920) et (1921), Kleine et Fisher (1922), Van Saceghem (1924), Kliger et Weitsman (1924 et 1925), Williamson (1960).

Le Moranyl a été utilisé dans la prophylaxie du Surra à **T. evansi,** (Baermann 1922, Rodenwaldt 1922, Bakker 1925, Edwards 1926, Knowles 1926, Le Louet 1927, Bergeon 1928, Jacotot 1930 1931 (a) 1932 et 1935, Cocksedge 1934, Soulié et coll. 1936); contre **T. equinum** (Mal de Caderas) Migone 1922 et 1924, Schmidt et De Oliveira 1924; et également contre **T. equiperdum** (Pfeiler 1920, Wenyon 1921, Balozet et coll. 1923, Velu 1932, Cordier 1933, Culbertson 1939).

Bien que ce médicament soit actuellement un peu périmé, on l'utilise encore pour lutter contre la trypanosomose du dromadaire à **T. evansi** (Grassi 1947, Leach 1961).

Sur les animaux soumis à cette médication, l'évolution de la maladie serait atypique, les trypanosomes demeurant invisibles dans le sang périphérique (Corson 1934, Van Hoof 1940).

Actif contre les trypanosomes précités, le Moranyl a peu d'action vis-à-vis de **T. congolense** (Pons 1931, Launoy 1931) et de **T. vivax** (Terache 1948).

En fait, dans les infections à **T. brucei, vivax** et **congolense,** le Moranyl employé seul est inefficace, bien que certains auteurs aient obtenu des résultats intéressants dans l'étude expérimentale de ces mêmes maladies (Handel 1920, Brumpt 1922, Launoy 1929 (a), 1930 et 1931, Jacotot 1931).

D'autres enfin, dans les mêmes conditions expérimentales, ont obtenu des résultats inconstants (Pfeiler 1922, Tejera 1924, Kleine 1924, Berg 1925).

Mode d'action de la Suramine sodique

Véhiculée par voie sanguine, où sa concentration décroît lentement (Lang 1931, Spinks 1948), la Suramine sodique est éli-

minée par l'urine (Boursnell 1939) surtout dans les premiers jours qui suivent l'injection (Davis 1948), ce mode d'élimination expliquerait que des doses trop importantes de ce médicament, administrées à des sujets âgés ou trop jeunes, produisent des néphrites.

La Suramine peut également être mise en évidence dans le lait (Terache 1948, Davis 1948).

Après avoir été introduite dans le torrent circulatoire, la Suramine est phagocytée par le système réticulo-histiocytaire, les fibrocytes, les cellules épithéliales des séreuses, et l'épithélium des canalicules rénaux (Von Jancso 1952), où elle se combinerait aux protéines plastiques (Boursnell et Wormall 1939, Devey et coll. 1946); aux protamines et histones d'après Mandel et Steudel (1926); aux globulines pour Collier (1926 et 1927), Brunelli (1934), sous forme de granulations décelables par l'artifice de colorations spécifiques (Von Jancso 1952).

On a estimé à 70 p. 100 la quantité de trypanocide fixée aux protéines, aussitôt après l'injection; et on note, chez le lapin, de 1 heure à 20 heures après le traitement, une chute des protéines plasmatiques de 12 à 18 p. 100 (Town 1950).

Cette fixation sur les protéines serait due à la présence de 3 radicaux « acide sulfonique » dans chaque groupement naphtylamine (Spinks 1948).

L'élimination progressive du médicament serait fonction de la lente hydrolyse du complexe protéique, et de la quantité de médicament injecté (Launoy et coll. 1929 a et b, Wilson 1949), la taille énorme de la molécule suramine-protéine entraînant son impossibilité à être éliminée sous la forme du complexe (Goldstein 1949).

En ce qui concerne la possibilité du trypanocide de pénétrer les cellules et les trypanosomes, les avis sont contradictoires. Issekutz (1933) puis Hawking (1939) avaient trouvé que d'assez importantes quantités de Suramine étaient absorbées **in vitro** par des trypanosomes vivants, et Ormerod (1956) a signalé l'apparition de granulations intra cytoplasmiques chez ces mêmes parasites soumis à un traitement in vivo.

Cependant, pour d'autres auteurs, la Suramine ne franchirait pas les parois cellulaires (globules rouges et trypanosomes), ni les membranes artificielles (collodion); il a également été impossible de la mettre en évidence dans le liquide céphalorachidien des sujets traités (Wilson 1949).

In vitro, la Suramine n'est que peu ou pas active, suivant le dosage et le temps d'exposition utilisés (Von Jancso 1934, Yorke et coll. 1929 et 1931, Hawking 1939).

In vivo, l'action intrinsèque de la Suramine a été très controversée. Plusieurs auteurs se sont attachés à montrer qu'elle inhibait certains enzymes, entre autres, l'hyaluronidase (Beiler et Martin 1948), et ceux responsables des fermentations des sucres, glucose, fructose, maltose (Wills 1950), à la manière des Arsenicaux trivalents (Marshall 1948).

Quelle que soit cependant cette action, les trypanosomes soumis à l'action du médicament perdent leur pouvoir infectant (Hawking 1939).

On a pensé que la Suramine pourrait agir soit en inhibant, de la même manière, les enzymes responsables du métabolisme des trypanosomes (Von Jancso 1935), soit en se combinant à des métabolites déjà présents dans les parasites (amino acides basiques et d'autres bases) et en les sensibilisant ainsi à la phagocytose (Town 1949, et Wills 1949) (sensibilisation d'ailleurs discuté par Dubois, 1940), soit enfin en empêchant chez les trypanosomes la formation d'une substance inconnue indispensable à leur division, ce qui expliquerait que l'action de la Suramine soit différée de 24 à 48 heures après le traitement, car, pendant ce temps, les trypanosomes finiraient d'épuiser la substance indispensable à leur division après quoi ils cesseraient de se diviser et seraient phagocytés (Hawking 1960).

Dosages thérapeutiques et doses toxiques :

Dose minimale effective 90 pour la souris 1,35 mg/Kg dans le péritoine.

Dose minimale curative 90 pour la souris 5 mg/Kg dans le péritoine.

Dose létale 10 pour la souris 250 mg/Kg dans le péritoine. (Williamson et Rollo 1959).

Dose maximale tolérée chez la souris intraveineuse 50 cg/Kg
— — — — le lapin — 50 cg/Kg
— — — — le cheval — 2 cg/Kg
Dose stérilisante chez la souris contre **T. equiperdum** 5 mg/Kg
— — — le lapin — — 5 cg/Kg
— — — le cheval (contre **T. equiperdum** en début d'infection ..... 1 cg/Kg).

Contre **T. evansi** du cheval 2 cg/Kg intraveineux protègent l'animal pendant 30 jours.

Contre **T. congolense** des bovins, 5 cg/Kg déterminent une protection de 10 jours (Terache 1948).

Dans les infections à **T. evansi** des dromadaires le traitement

unique à 3 ou 4 grammes par animal s'est avéré être insuffisant et à l'origine de souches de trypanosomes chimio-résistantes (Leach 1961).

Doses curatives : (intraveineuses)

Equins	0,7 à 1 g/100 Kg
Bovins	1,2 g/100 Kg
Dromadaires	3 à 5 g par animal
Porcins et chiens	7 mg/Kg

Doses prophylactiques (sous cutanées)

Equins.....	1 g tous les 3 mois
Dromadaires.....	4 g tous les 2 mois

(Richardson et Kendall 1957).

Comme pour les trypanocides arsenicaux, l'utilisation du Moranyl peut donner lieu à l'apparition de souches de trypanosomes chimio-résistantes.

Cette chimio-résitance se manifeste, soit sur le terrain, soit au laboratoire, encore que pour certaines souches de trypanosomes elle soit malaisée à obtenir (Von Jancso 1935).

Morgenroth et Freund (1924) réussirent à rendre une souche de **T. brucei** résistante au Moranyl en 16 passages au cours d'une période de 47 jours.

Collier (1924) parvint à obtenir la chimio-résistance en 80 jours avec 28 passages.

Par la méthode des rechutes, qui est beaucoup plus longue, Yorke (1932) créa une souche de **T. rhodesiense** chimio-résistante en 12 mois. Avec le même trypanosome, Fulton et Yorke (1941) obtinrent des souches chimio-résistantes au Moranyl, il leur fallut pour certaines jusqu'à 4 ans et 808 passages.

On crut faciliter l'apparition de la chimio-résistance en bloquant les éléments du système réticulo-histiocytaire (Von Jancso 1935), mais il apparaît que le blocage est accessoire et sans intérêt (Dubois 1940).

Les trypanosomes ayant acquis leur état chimio-résistant au Moranyl, pourraient conserver cette propriété même après un passage cyclique à travers une glossine (Van Hoof 1940), ou après passage sur souris (558 passages en 4 ans), leur chimio-résistance diminuant alors graduellement et ce, essentiellement pendant la première année. (Par exemple : une souche de trypanosomes ayant résisté à 100 mg/Kg ne résiste plus qu'à 25 mg/Kg au bout de 5 mois, la chimio-résistance des trypanosomes se maintient à ce niveau pendant trois ans et demi (Fulton et Yorke 1941).

C'est donc à la suite de ces travaux que nous avons décidé d'entreprendre la réalisation au laboratoire d'une souche **T. congolense** chimio-résistante au Moranyl.

Notre intention était, de trouver une méthode rapide, nous permettant de créer la résistance à ce médicament, pour pouvoir ensuite soit par une méthode semblable, soit grâce aux résistances croisées, avoir une souche de **T. congolense** « omnirésistante ». La chimio-résistance au Moranyl n'étant qu'une étape.

8°) Généralités sur la quinapyramine (Antrycide)

Définition de l'Antrycide et synonymies

L'Antrycide est la : 4 amino-c-(2' amino-6'-méthyl pyrimidyl-4'-amino) quinaldine diméthylée en 1.1'. C'est la quinapyramine, également désignée par le n° M 7553.

Les sels d'Antrycide peuvent être du type iodure, bromure, chlorure ou méthylsulfate (Curd et Davey 1949, Ainley et coll. 1953).

Commercialement, on emploie le chlorure, relativement peu soluble dans l'eau (0,12 p. 100) et le di-méthylsulfate (sulfate) nettement plus soluble (33 p. 100). (Chacune de ces solubilités ayant déterminé l'utilisation prophylactique du premier et curative du second). Encore que, lors de l'injection sous-cutanée. le di-méthylsulfate puisse partiellement se transformer en chlorure sous l'action ionisante des chlorures plasmatiques.

L'injection sous-cutanée est de loin la voie d'administration de choix pour pallier l'action toxique du produit, ainsi très limitée (Curd et Davey 1950).

L'administration de chlorure, à la dose de 5 mg/Kg détermine, deux heures après l'injection, une concentration plasmatique de 40 µg/litre, qui tombe à 10 µg/litre au bout de 24 heures. L'injection de méthylsulfate est suivie d'une concentration plasmatique de 2.700 µg/litre, qui n'est plus que de 10 µg/litre après 24 heures.

L'élimination se fait par l'urine, l'Antrycide résiduel étant retenu par le foie et par le parenchyme rénal (Spinks 1950 a et b).

L'Antrycide n'a pas de propriété d'inhibition enzymatique, à l'inverse de la suramine, il n'a pas d'action sur les levures qui fermentent le glucose.

Propriétés pharmacologiques de l'Antrycide. Mode d'action.

In-vitro, l'Antrycide a peu ou pas d'action sur les trypanosomes et selon certains auteurs, les parasites perdraient leur

pouvoir infectant au bout de 5 heures pour une concentration de 10^{-6} (Ormerod 1951, Hawking et Thurston 1955).

In-vivo l'Antrycide a très peu d'action sur les parasites de l'hôte invertébré (Roubaud 1952).

Par contre, chez les mammifères, il est actif contre de nombreux trypanosomes comme ont pu le montrer les essais de laboratoire et l'emploi du terrain.

Trypanosoma brucei, T. equinum, T. equiperdum, T. evansi, T. simiae, T. vivax et surtout **T. congolense** sont sensibles à l'Antrycide. (**T. rhodesiense** n'est sensible qu'aux fortes doses, **T. cruzi** ne l'est pas du tout.

Après traitement, les parasites continuent à se multiplier pendant quelques heures puis finissent par disparaître en 2 à 4 jours. L'effet trypanocide se manifeste par une diminution des formes en division; des formes multinuclées apparaissent, ainsi que des inclusions intracytoplasmiques visibles au « contraste de phase », ou grâce à des colorations spéciales : Leishman, Rouge neutre, Bleu de Toluidine; ces sortes de granulations sont également visibles en lumière fluorescente (Ormerod 1951, Ormerod et Hill 1956).

Le mode d'action de l'Antrycide reste discuté. Il agirait, soit sur la membrane des trypanosomes, en modifiant sa perméabilité aux principes nutritifs, soit sur le cytoplasme lui-même et bloquerait la division des parasites en amenant la précipitation des protéines du complexe acide ribonucléique + protéines (ribonucléoprotéines), comme on a pu le démontrer **in vitro** avec des extraits acellulaires de ces mêmes parasites (Hawking 1960, Desowitz 1960).

Le système réticulo-histocytaire serait appelé également à jouer un rôle important dans l'activité trypanocide (Sen et Dutta 1955).

Action curative du méthylsulfate d'Antrycide :

Une dose de 1 à 2 mg/Kg de méthylsulfate d'Antrycide est suffisante pour guérir le bétail des infections à **T. congolense.** A la suite d'un tel traitement, les trypanosomes doivent disparaître dans les 6 à 8 heures.

Vis-à-vis de **T. vivax,** il convient d'employer 5 mg/Kg; les parasites disparaissent alors du sang en 48 heures (Davey 1950, Schoenaers 1950, Tobback 1950, Da Cruz Feirreira 1950, Evans 1950, Vaysse et Zottner 1950, Pellegrini et Bonnelli 1951, Andrianne 1952, Baker 1958, Birkett 1958, Finelle 1958, Herin 1958, Larrat 1958, Lawrence et Bryson 1958, Mornet 1958, Randall 1958, Shaw 1958, Whiteside 1958, Wilson 1958, Marshall 1958, Kirkby 1960 a).

Action préventive du chlorure d'Antrycide :

Les quantités de chlorure utilisables sont variables, suivant le trypanosome auquel on s'adresse, elles peuvent aller de 6,5 à 12,5 mg/Kg, et même plus dans les infections à **T. simiae** du porc. La protection obtenue peut être de 4 à 6 mois dans les meilleures conditions (Davey 1950, Da Cruz Feirreira et Tendeiro 1950, Unsworth et Birkett 1952, Unsworth et Chandler 1952, Fiennes 1953 a et b, Stephen et Gray 1960, Wilson 1949).

Action du « Pro-salt » d'Antrycide :

Le Pro-salt d'Antrycide est, suivant l'ancienne formule, un mélange de 1,5 parties de méthylsulfate pour 2 parties de chlorure; la nouvelle formule combine 4 parties de méthylsulfate et 2 de chlorure.

Son action prophylactique est superposable à celle du chlorure mais la présence de méthylsulfate permet d'employer également ce trypanocide chez des animaux déjà malades. La quantité du mélange à administrer reste liée à la quantité de méthylsulfate présent, étant entendu qu'il convient de ne pas dépasser 5 mg/Kg de ce dernier corps si l'on veut « en principe » être à l'abri des accidents toxiques. Le Pro-salt devra donc s'administrer à la dose de 10 mg/Kg de poids vif (généralement calculé en fonction du périmètre thoracique). Evans (1950), Guyaux (1950), Vaysse et Zottner (1950, Mornet, Lalanne et Cissoko (1951 et 1952), Zottner (1952), Ray et coll. (1953), Ramanujachari et Alwar (1955).

Toxicité de l'Antrycide

Comme pour de nombreux médicaments l'Antrycide est d'autant plus toxique que le traitement est appliqué sur des animaux dont les conditions physiques sont médiocres et qui se trouvent dans des zones climatiques défavorables (Davey 1950, Goodwin et Unsworth 1952).

Les accident locaux se produisent quelquefois à la suite de l'injection sous-cutanée du méthylsulfate en solution aqueuse à 10 p. 100, on constate alors des œdèmes au point d'injection, des indurations mais rarement des abcèdations (Goodwin et Walls 1950, Mornet et coll. 1952).

Les accidents généraux sont caractérisés par de l'hypersécrétion des séreuses et des muqueuses, de l'œdème plumonaire, des néphrites, des gastro-entérites hémorragiques, la sécrétion lactée éventuelle est perturbée on peut enregistrer des phénomènes de

photosensibilisation, des états de choc, et même la mort des sujets traités, les jeunes étant particulièrement sensibles.

Sur de jeunes animaux, la dose de 5 mg/Kg peut déjà être considérée comme toxique, la dose de 15 mg/Kg est létale à 5 p. 100 et 30 mg/Kg à 100 p. 100.

Wilson (1949 a), Garner (1950), Davey (1950), Thienpont (1950), Andrianne (1952), Budin et Plowright (1952 b), Unsworth et Chandler (1952), Shone (1954).

Expérimentalement pour **la SOURIS :**

Méthylsulfate. — La dose létale 10 p. 100 est de 15 mg/Kg par voie sous-cutanée.

La dose létale 50 p. 100 est de 20 à 25 mg/Kg par la voie sous-cutanée.

15 à 20 mg/Kg par voie péritonéale,

et 10 à 15 mg/Kg par voie veineuse.

Chlorure. — La dose létale 50 p. 100 est de 10 à 15 mg/Kg par la voie veineuse.

Pour **le RAT**, la dose létale 50 p. 100 est de 18 à 22 mg/Kg pour le méthylsulfate.

Pour **le LAPIN**, la dose létale 50 p. 100 est 5 mg/Kg pour le méthylsulfate administré par la voie veineuse, et 15 mg/Kg par la voie sous-cutanée.

Posologie. — Expérimentalement pour la souris :

La dose minimale effective est 1,6 mg/Kg dans le péritoine **(T. rhodesiense).**

La dose minimale curative est :

T. rhodesiense	12,5 - 25 mg/Kg
T. equiperdum	0,5 mg/Kg
T. equinum	1 mg/Kg
T. evansi	2 - 4 mg/Kg
T. congolense	1 - 2 mg/Kg

(Curd et Davey 1950, Roubaud 1950, Williamson et Rollo 1959).

Sur le terrain les doses à employer sont :

Chez le cheval, dans les trypanosomoses a :

T. brucei, equinum, equiperdum, congolense (Zottner 1952, Turton 1953).	3-5 mg/Kg
T. vivax	5 mg/Kg
T. evansi	5 mg/Kg

(Chary et Bocquet 1955, Ray et coll. 1953).

Chez le bétail,

contre **T. congolense** ..... 2 mg/Kg
T. vivax ..... 5 mg/Kg
T. evansi ..... 3 mg/Kg

(Schoenaers 1950, Pellegrini et Bonnelli 1951, Fiennes 1951 a et b, Rafyi et Maghami 1953, Kirkby 1960 a et b).

Chez le dromadaire : **T. evansi** 5 mg/Kg.

Chez le porc : **T. simiae** 3 à 5 mg/Kg.

Chez le chien **T. congolense et brucei** 3 à 5 mg/Kg. (Wilson 1949 b, Unsworth 1952, Stephen et Gray 1960).

D'une manière générale, et suivant la densité des glossines, il convient de ne pas espacer les traitements de plus de 2 mois (Fiennes 1953), de manière à éviter toute rechute qui serait à l'origine de souches chimio-résistantes. Cependant, pour certains auteurs, des animaux protégés par un prophylactique et soumis à l'infection d'une même souche de trypanosomes (ce qui suppose une souche immunologiquement « fixée ») verraient s'établir dans leur organisme, une immunité acquise contre la souche en question; dans les conditions des expériences on a même pu mettre en évidence la présence d'anticorps spécifiques (Fulton 1944, Fulton et Lourie 1946, Soltys 1955, Smith 1958).

En matière de chimio-résistance, la plupart des expérimentateurs qui ont utilisé l'Antrycide, ont souvent constaté que la maladie rechutait après traitement, notamment avec le méthylsulfate.

Les expérimentations de laboratoire ont conduit aux mêmes résultats (Wilson 1949 b et c 1950, Ormerod 1952, Chandler 1958, Williamson et Rollo 1959, Whiteside 1960).

Nous indiquerons dans nos essais personnels, les constatations que nous avons personnellement pu faire.

II. — ESSAIS PERSONNELS

Nous rapporterons ici les résultats de deux expérimentations :

A) La première, a pour objet l'obtention d'une souche de **Trypanosoma congolense** chimio-résistante au Moranyl, suivant la méthode classique des « rechutes et passages » dont le principe a été exposé ci-dessus.

B) La seconde, a trait à la création expérimentale de la chimio-résistance à l'Antrycide, et au cours de laquelle, nous avons fait appel aux rayons de Roentgen pour inhiber les défenses de l'hôte à l'infection trypanosomienne. Cet essai original n'est que partiel, puisque, à la différence de l'expérimentation précédente, les trypanosomes finalement isolés, bien que partiellement chimio-résistants, ne le sont pas à la dose maximale d'Antrycide que peut supporter la souris.

Remarque : Dans le but de faciliter la lecture des graphiques des infections des souris d'expérience, nous indiquons la signification des symboles utilisés. Les souris ayant été réparties par lot, elles sont désignées par une ou plusieurs lettres ou chiffres, exemple souris Z, souris IPS 5, souris IP 10 ou IP 10' ces indications sont ensuite suivies de la lettre M pour les mâles, et F pour les femelles, enfin chaque souris est identifiée suivant une marque à l'oreille. Les marques d'oreilles sont les suivantes : souris coupée à l'oreille droite (COD), coupée à l'oreille gauche (COG), cran à l'oreille droite (CrOD), cran à l'oreille gauche (CrOG). Quand les oreilles ne portent pas de marque spéciale, la souris est dite sans marque (Sm).

A) Expérimentation en vue de créer par la méthode des rechutes associée à celle des passages une souche de Trypanosoma congolense chimio-résistante au Moranyl.

Introduction

La chimio-résistance au Moranyl, comme à l'Antrycide, constitue une étape, qui doit aboutir à la production d'une souche de **T. congolense** « omnirésistante » (*) pourrait-on dire, aux trypanocides actuellement utilisés de manière à tester sur cette souche « étalon », l'efficacité ou le manque d'intérêt des nouveaux médicaments.

Nous n'avons pas cherché à reprendre l'explication du mécanisme de la chimio-résistance, ce pourquoi nous n'avions ni le temps, ni les moyens.

Matériel et méthode

Les animaux d'expérience sont des souris blanches, mâles et femelles, pesant 20 grammes environ.

La souche de **Trypanosoma congolense** provient de l'Institut Pasteur de Paris, où elle a été entretenue sur souris et cobayes depuis plusieurs années, et n'a pas eu de contact avec le médicament utilisé.

La Suramine sodique ou Moranyl, nous a été gracieusement fournie par la Société Spécia Rhône Poulenc. Suivant le dosage utilisé les dilutions ont été : 0,006 p. 100, 0,06 p. 100, 0,3 p. 100 et 2,4 p. 100.

De nombreuses expérimentations préliminaires ont été réalisées, en vue de déterminer les doses minimales effectives et curatives, elles ont fait l'objet d'une relation et de graphiques séparées. Parallèlement, nous exposerons la série de rechutes et de passages, qui nous ont permis d'obtenir la chimio-résistance des trypanosomes, chez les souris traitées à 250 mg/Kg. On a d'ailleurs coutume de dire que cette dose, tue 50 p. 100 des souris d'expérience, c'est donc la dose létale « 50 » pour la souris, ou DL 50.

(*) Surtout depuis la sortie sur le marché des complexes de la Suramine, du type : Moranylate d'ethidium, de métamidium, d'antrycide, etc...

Résultats

La dose minimale effective pour la souris étant de 1,35 gamma/gramme, nous avons cru bon de commencer le premier traitement de la souche non chimio-résistante par une dose inférieure, soit 0,5 gamma/gramme. C'est la quantité de Moranyl que nous administrons de 28/9 à la souris (IPS 5 F Sm), inoculée avec la souche normale le 13/9. Malgré le traitement les parasites se multiplient, et l'infection parvient au stade ++++ (*). Le 29/9, 2/10, 3/10 et 4/10 la souris reçoit 2 gamma/gramme de Moranyl, sans montrer de modification dans le taux de sa parasitémie. Bien au contraire le 5/10 l'administration de 2,5 gamma/gramme semble « relancer » l'infection.

A partir de cette souris, nous inoculons, le 2/10, une souris (X3B M COD-CrOG), les trypanosomes sont alors résistants à 2 gamma. Le 6/10, c'est-à-dire, dès le début de la parasitémie, la souris est traitée à 5 gamma/gramme, ce qui n'empêche pas l'infection de devenir maximale.

Du 9/10 au 13/10 on traite à 8, 10, 15, 20 et 25 gamma/gramme sans voir diminuer le nombre des trypanosomes du sang périphérique. Le 16/10 aucun trypanosome n'est visible, on administre cependant 20 gamma/gramme, puis 27,5 le 17/10 et 10 le 20/10. Contre toute attente, l'infection recommence à se développer pour atteindre le stade +++ à ++++ le 23/10.

La souris reste positive jusqu'au 7/11 bien que les traitements soient multipliés (20, 25, 27,5, 30, 30, 32,5, 35, 40, 45, et 50 gamma/gramme).

Le 9/11 le sang de la souris est devenu négatif. Répétant la

(*) Dans l'expérimentation sur la chimio-résistance au Moranyl, et dans celle relative à l'utilisation des rayons X, nous avons employé des symboles spéciaux dans le but de codifier l'intensité de la parasitémie, et de simplifier l'exposé. Nous avons convenu que (les observations microscopiques étant réalisées avec un oculaire X 8 et un objectif X 40) 10 trypanosomes visibles dans un seul champ microscopique correspondent à une infection de type « un plus », soit le signe « + ». De 10 à 20 trypanosomes par champ l'infection est de type « deux plus » soit « ++ ». Au-dessus de 20 trypanosomes par champ l'infection est « +++ ». Quand les parasites sont devenus incomptables du fait de leur très grand nombre, l'infection est maximale et désignée par « ++++ ».

même opération que le 16, nous lui injectons 50 gamma, et 50 gamma également le 10/11.

Le 16/11 l'infection est revenue à ++, et la souris reste positive.

On peut dire que le 23/11 les trypanosomes présents dans le sang périphérique non seulement sont résistants à 90 gamma, mais sans doute à une dose bien plus importante si l'on tient compte de la lente élimination du trypanocide.

Le graphique montrant l'infection de la souris (Z M Sm) fait encore bien plus ressortir la facilité avec laquelle les trypanosomes « s'accoutument » au Moranyl.

Il semble également que ce soit l'arrêt du traitement qui détermine la disparition des parasites. On constate du 9/10 au 20/10 que le Moranyl agit plus comme un « facteur de croissance » que comme trypanocide. En effet, descendue au stade ++, l'infection, remonte à ++++ après l'administration de 37,5, 40 et 45 gamma; les deux traitements suivant ne faisant que confirmer que, l'évolution de l'infection est « favorisée » par le médicament.

Le graphique de la parasitémie de la souris (Z M CrOD) illustre encore le phénomène que nous avons constaté sur plusieurs dizaines d'animaux.

Nous voyons qu'au cours de l'évolution de la parasitémie de la souris (Z M CrOD), nous avons pu en 30 jours multiplier par 10 la résistance des parasites qui ne se manifestait initialement que pour 4 gamma par gramme.

Les expérimentations précédentes, indiquent que nous avons augmenté les doses de trypanocide très progressivement, et que ces doses étaient relativement faibles par rapport à la DL 50 de Moranyl pour la souris.

Les résultats suivant montrent que même des traitements massifs et répétés ne parviennent pas à faire disparaître les trypanosomes du sang périphérique.

La souris (IP S5 M COG) reçoit du 18/11 au 24/11 une quantité de Moranyl égale à 1.090 gamma, répartis en 6 injections, qui, au cours de huit jours, ont permis d'augmenter le chimio-résistance de 50 gamma. La souris finit d'ailleurs par succomber du fait de l'accumulation du trypanocide, mais les parasites n'ont pas disparu.

Le graphique de l'infection de la souris (IP 10' M COG) indique qu'en cinq jours la chimio-résistance de la souche a pu être augmentée de 50 gamma sans que les trypanosomes en soient autrement affectés.

Pour la souris (IP 10' M COD), une suite de traitement légèrement supérieurs aux précédents prouvent que, dans ce cas également, si les trypanosomes diminuent, ils semblent momentanément persister. On doit cependant remarquer que les traitements qui voisinent les doses toxiques pour la souris, ne permettent pas de conserver les animaux très longtemps du fait de l'action toxique du produit employé. C'est pourquoi, et parallèlement aux observations que nous venons de signaler, nous avons entrepris de créer la chimio-résistance en associant la méthode des rechutes à celle des passages successifs.

Obtention de la chimio-résistance par rechutes et passages :

On inocule le 13/10 la souris (IP 10 M CrOG) avec le sang d'un rat +; signalons tout de suite que si l'infection a besoin de douze jours pour arriver au stade ++++, c'est que les trypanosomes « normaux », c'est-à-dire non chimio-résistants étaient plus « habitués » au rat qu'à la souris; en effet on sait que généralement les trypanosomes entretenus sur souris déclenchent en quatre à cinq jours une parasitémie du type ++++.

Le 25/10 on administre 5 gamma/gramme de Moranyl; puis 40 gamma le 26, et 50 gamma le 31/10. Du 2 au 8/11 on pratique cinq traitements, échelonnés de 60 à 120 gamma par gramme.

Avant le passage sur la souris (IP 10 F COG), on procède à deux autres traitements de 120 et 130 gamma.

Inoculée le 13/11 la souris (IP 10 F COG « A ») développe une parasitémie dont le maximum est atteint plus rapidement que chez la souris précédente. On administre deux traitements à 130 gamma/gramme le 17/11 et le 19/11.

On inocule alors de son sang à la souris (IP 10 F COG « B »), et en même temps que l'on pratique l'inoculation des trypanosomes dans le péritoine on injecte 150 gamma/gramme de Moranyl, par la voie sous-cutanée.

Sans doute du fait de l'augmentation trop rapide des doses de trypanocide, nous voyons que les trypanosomes semblent perdre un peu de leur pouvoir infectant, puisque l'infection ne dépasse pas le stade « + ».

La souris reçoit 170 gamma le 23 et 190 gamma le 31/11. C'est à cette date que nous procédons à l'infection de 2 souris neuves.

La souris (IP 10 F COD) est inoculée le 1/12 avec des trypanosomes théoriquement résistants à 190 gamma/gramme; par mesure de sécurité, en même temps que l'injection intra péritonéale infectante, nous traitons l'animal avec 170 gamma. L'infection parvinent à +++; la souris meurt le 8/12 après avoir reçu 250

gamma par gramme. Le jour même, son sang sert à inoculer une souris neuve.

La souris (Mo F Sm) est inoculée le 7/12 avec le sang de la souris (IP 10 F COD), elle reçoit en même temps, par la voie sous-cutanée 200 gamma par gramme de Moranyl. L'infection devient maximum le 12/12. On traite alors avec 250 puis 275 gamma/gramme le 14/12. A cette date, la souris est saignée et son sang infecté, est placé dans de l'azote liquide de manière à assurer la survie des parasites par la congélation.

Enfin, la souris (Mo F COD) inoculée le 1/12 avec le sang de la souris (IP 10 F COG « B ») reçoit, le même jour, 170 gamma/gramme de Moranyl; sa longévité est plus grande, semble-t-il, que les autres souris, puisque après trois traitements de 250, 275 et 290 gamma/gramme, son sang est également placé dans de l'azote liquide.

Conclusions

Il a été possible d'obtenir rapidement une souche de **Trypanosoma congolense** résistante à la dose létale 50 p. 100 de Moranyl pour la souris, soit 250 gamma/gramme.

Depuis le premier traitement à 5 gamma/gramme, jusqu'au traitement de 250 gamma suivi de rechute, il fallut effectuer 4 passages en 45 ou 49 jours suivant l'animal considéré.

Signalons également que cette résistance a été portée à 500 gamma/gramme avec 2 passages supplémentaires, effectués en 15 jours.

Au cours de cette expérimentation, la plupart des passages ont été pratiqués en associant l'inoculation infectante à une dose de trypanocide déterminée, suivant la technique préconisée par G. Chauvier.

Dans les conditions expérimentales, il semble que l'on puisse dire, que vis-à-vis de **Trypanosoma congolense**, le Moranyl agirait comme un stimulant de l'infection, sans qu'il nous soit possible d'expliquer ou de discuter, les constatations que nous avons faites.

Les souches isolées des différentes souris, ont été passées sur des rats, où elles se sont montrées également résistantes pour des doses de médicament équivalentes à celles employées pour les souris.

B) Action des rayons « X » sur un groupe de souris et intérêt éventuel de cette irradiation dans la création d'une souche de Trypanosoma congolense antrycido-résistante (*)

L'action biologique des rayons de Roentgen sur les réaction des animaux de laboratoire, soumis à un « stimulus », a été fréquemment étudiée.

Les auteurs ont généralement envisagé la réponse immunologique de sujets irradiés, puis inoculés avec un antigène de nature variable.

Il s'est avéré que les rayons X, détruisant momentanément ou définitivement la lignée des cellules blanches, lymphocytes et macrophages, éléments constitutifs du système réticulo-histiocytaire, la réponse était modifiée, du fait de la suppression des cellules productrices d'anticorps.

La dose de rayonnement, le moment de l'administration par rapport à l'injection de la substance antigènique, et la fréquence des irradations peuvent produire des résultats différents.

Une irradiation suffisante pour entraîner une leucopénie, détermine, suivant la plupart des auteurs, une diminution du taux des précipitines, des agglutinines, des lysines, et des autres anticorps plus spécifiques, comme l'ablastine, anticorps inhibant la division des trypanosomes.

La chute du taux des anticorps s'accompagne d'une destruction plus ou moins complète des éléments du système réticulo-histiocytaire (Blair 1954).

Certains auteurs, ont cependant constaté que l'irradation par les rayons X, pouvait stimuler les défenses de l'hôte et augmenter le taux des anticorps. Mais il faut également tenir compte du fait que si on attend trop longtemps avant d'injecter l' « antigène » à un animal irradié, on peut se trouver en présence d'une phase d'hyper-régénération cellulaire, au cours de laquelle les défenses de l'animal sont exacerbées.

Sur ces questions on pourra consulter la mise au point de Taliaferro (1951).

(*) Résultats d'une expérimentation conduite au Laboratoire du Professeur J. Euzeby, à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

Nous sommes très reconnaissant à M. le Professeur R. Florio d'avoir pris intérêt à ce travail, et de nous avoir fourni l'appareillage nécessaire à sa réalisation technique.

Nous rapporterons ici, les principaux travaux ayant trait aux modifications observées dans la parasitémie des sujets infectés avec des **Plasmodium** ou des **Trypanosomes** avant ou après l'irradiation.

Les observations faites à propos des **Plasmodium** sont contradictoires. En effet, Maragliano (1906) trouve que les rayons X sont sans action sur les parasites. Pour Moreau (1918), il y a une amélioration temporaire de la maladie, pendant que pour Reinhard (1918) et Pais (1923), il y a aggravation.

De petites doses de rayonnement avant ou pendant l'infection, sont sans résultats. Seules de fortes doses de rayons X seraient capables de modifier la parasitémie, dans ce cas elles devraient être de l'ordre de 500 à 600 r (*). (Taliaferro et Simmons 1945, Bennison 1949).

En ce qui concerne l'action des rayons X sur les trypanosomes, et sur les sujets trypanosomés, il convient de distinguer l'action **in vitro** et l'action **in vivo.**

In vitro, Halberstaedter a montré en 1938, que 200.000 à 600.000 r sont nécessaires pour modifier la mobilité et la morphologie de **Trypanosoma gambiense,** alors que le pouvoir infectant disparaît déjà avec 12.000 r. Avec 6.000 r, **T. brucei** perd son aptitude à infecter les sujets inoculés.

Enfin, au cours d'une expérimentation faite en 1938, Stubbs a montré que **T. equiperdum, in vitro,** perdait son pouvoir infectant avec 20.000 r à raison de 600 r par minute.

En dehors de l'irradiation des trypanosomes **in vitro,** et pour laquelle, nous venons de le voir, il faut de très fortes quantités de rayonnement pour obtenir une modification du parasite, d'autres auteurs ont cherché à étudier l'aspect de la maladie, sur des animaux de laboratoire soumis à l'action des rayons X. Il s'agit essentiellement des travaux de Stubbs qui utilisa **T. equiperdum** (1958) Naimann avec **T. lewisi** (1944) et Herbert également avec **T. lewisi** (1961).

Naimann, qui utilisa des rayons X produits par une tension de 200 Kv sous 25 ampères (filtrage 1 mm aluminium et 0,15 mm cuivre) sur des rats placés à 25 cm de la source, trouve un nombre de trypanosomes de 2 fois à 8 fois plus important chez les

---

(*) Le « r » est l'unité de rayonnement X actuellement admise. Le « r » est fonction de l'intensité et de la tension du courant, du temps d'exposition, et de la distance qui sépare la « cible » de la source des rayons (1 r = 1 roentgen).

rats irradiés que chez les témoins (200.000 à 650.000 trypanosomes par millimètre cube chez les témoins et 1.200.000 à 1.700.000 chez les animaux soumis aux radiations).

Naimann constate également que les formes en division sont aussi nombreuses chez les animaux irradiés et donc fortement parasités, que chez les témoins non irradiés. Il en conclue que les rayons X inhiberaient la production **d'ablastine.**

Stubbs, lui, administre de 250 à 500 r à des souris parasitées par **T. equiperdum**, et constate que si les souris sont inoculées 24 heures après l'irradiation, l'infection se développe plus lentement que chez les témoins non irradiés. Si l'inoculation précède de 2 à 3 heures l'irradiation, le temps d'incubation de la maladie est plus long, et les trypanosomes moins nombreux chez les animaux soumis à l'action des rayons X, que chez les témoins. Enfin, quand l'inoculation a lieu 1, 2, 4, 8, 14, ou 21 jours après l'irradiation, la parasitémie est diminuée par rapport à celle des témoins. Stubbs conclut que 200 r diminuent la parasitémie, mais que 400 r sont sans action. D'après lui, l'hôte irradié pourrait libérer des produits toxiques inhibiteurs de la multiplication des trypanosomes.

Herbert, qui ne précise pas le détail technique de son expérimentation, déclare n'avoir pas enregistré de modifications de la parasitémie chez les animaux irradiés.

C'est donc à la suite de ces différents travaux dont les résultats sont contradictoires, que nous nous sommes fixé la tâche d'examiner les modifications pouvant résulter au cours de la parasitémie de souris inoculées avec **Trypanosoma congolense.**

En supposant que l'irradiation par les rayons de Roentgen puisse faciliter l'apparition d'une parasitémie maximale, nous avons pensé que de très nombreux trypanosomes permettraient une acquisition de la chimio-résistance plus rapide que dans les conditions naturelles.

La mise « hors circuit » du système réticulo-histiocytaire devant d'après nous supprimer un des « facteurs » de la guérison, les trypanosomes n'auront plus à vaincre que l'action médicamenteuse.

Matériel et Méthode

Sachant que la dose létale de rayons X se situe entre 400 et 500 r pour la souris, et ne désirant pas parvenir à cette limite,

nous avons échelonné le dosage, de 25 r à 300 r de la manière suivante :

Un premier lot de 5 souris reçoit 25 r
2e lot de 4 — — 50 r
3e lot de 5 — — 100 r
4e lot de 3 — — 150 r
5e lot de 4 — — 300 r

Un septième lot de 7 souris, servant de témoins, n'est pas irradié.

— Les souris utilisées sont des mâles pesant 20 grammes.

— Les rayons X proviennent d'un appareil alimenté par 55.000 volts sous 4 milliampères. Diaphragme : 10 cm de diamètre. Distance de l'ampoule à la cible : 30 cm.

Les souris sont irradiées 72 heures avant leur inoculation par une souche de **Trypanosoma congolense**, entretenue par nos soins à Lyon, par passages successifs sur souris, et provenant de l'Institut Pasteur de Paris.

L'infection des souris irradiées se fait par injection dans le péritoine, de 2/100e à 4/100e de millilitre de sang positif à +++ ++++.

Les souris, ainsi irradiées et inoculées, sont réparties en 7 lots :

Lot A comprend : témoin, 25 r, 50 r, 300 r.
Lot B — : témoin, 25 r, 50 r, 100 r, 150 r, 300 r.
Lot C — : témoin, 25 r, 300 r.
Lot D — : témoin, 25 r, 50 r, 100 r, 150 r.
Lot E — : témoin, 50 r, 100 r, 300 r.
Lot F — : témoin, 100 r, 150 r.
Lot G — : témoin, 25 r, 100 r.

Lorsque la parasitémie des souris de chacun des lots arrive à son maximum on traite chaque animal à l'Antrycide Pro-salt :

Le lot A reçoit 0,025 mg/kg (Graphique n° 1)
Le lot B — 0,050 mg/kg (Graphique n° 2)
Le lot C — 0,075 mg/kg (Graphique n° 3)
Le lot D — 0,100 mg/kg (Graphique n° 4)
Le lot E — 0,150 mg/kg (Graphique n° 5)
Le lot F — 0,200 mg/kg (Graphique n° 6)
Le lot G — 0,300 mg/kg (Graphique n° 7)

Les graphiques suivent l'évolution de la maladie pendant 50 jours seulement, ultérieurement il conviendra de se reporter au chapitre « résultats ».

Chaque graphique représente l'évolution de la parasitémie d'un « lot » d'animaux. Les traitements sont effectués au moment de l'acmé ou après. Si les parasites disparaissent momentanément du sang périphérique un deuxième traitement est administré à l'acmé suivant, avec une dose double de la précédente.

Si à ce moment une nouvelle rechute est enregistrée on pratique un troisième traitement double du précédent (2e), et ainsi de suite en doublant la dose de trypanocide à chaque rechute.

La mort des animaux d'expérience est signalée, par l'interruption de la courbe de parasitémie et par une croix.

Résultats

Graphique 1 (Lot A)

La souris témoin (non irradiée), reçoit le 7/7, un premier traitement avec 0,025 mg/Kg d'Antrycide Pro-salt. Sa parasitémie est maximale à ce moment. Le premier traitement étant insuffisant pour assurer la guérison du sujet, nous doublons la dose, et le 13/7 l'animal reçoit 0,50 mg/Kg.

Le 18/7 la souris reçoit 0,075 mg/Kg, son sang devient alors négatif du 20 au 21/7. Le 28/7 la parasitémie est remontée à ++++, on administre alors 0,150 mg/Kg. A la suite de ce nouveau traitement le sang est négatif du 1 au 4/8, mais le 14/8 l'infection de l'animal étant à ++++ est traité avec 0,300 mg/Kg. Le sang ne contient plus un seul trypanosome à partir du 16/8. L'animal meurt le 9/9 sans qu'il soit possible de mettre des trypanosomes en évidence dans son sang périphérique.

La souris irradiée avec 25 r est traitée avec 0,025 mg/Kg le 7/7 les trypanosomes disparaissent du sang périphérique pendant 48 heures. Après retour à ++++, l'animal meurt le 18/7.

La souris ayant reçu 50 r est traitée également le 7/7 avec 0,025 mg/Kg, les trypanosomes ne disparaissent pas du sang périphérique, et la souris est traitée à nouveau avec 0,050 mg/Kg le 18/7, cette dose inefficace, est renouvelée le 26/7. La parasitémie ne diminue alors que très lentement, et la souris meurt le 10/8.

Sur la souris irradiée avec 300 r, le traitement à 0,025 mg/Kg est pratiquement sans action, l'animal meurt le 10/7.

Graphique n° 2 (Lot B)

La souris témoin traitée avec 0,50 mg/Kg, présente une diminution momentanée de la parasitémie qui remonte à ++++ le 13/7. L'animal meurt le 15/7 après reçu 0,100 mg/Kg sans que la parasitémie s'en trouve modifiée.

La souris irradiée avec 25 r devient négative le 9/7 après avoir été traitée avec 0,050 mg/Kg. Le 25/7 l'infection est remontée à +++ elle décroît ensuite sans que l'animal ait subi un autre traitement; il meurt le 9/8.

La souris « 50 r » est négative du 9 au 13/7 après l'administration de 0,050 mg/Kg d'Antrycide. Il y a rechute de 13/7, l'infection ne dépasse pas ++ puis diminue jusqu'à n'être plus que +. L'animal meurt le 21/10 en ayant toujours une infection du type +.

Pour la souris « 100 r » 0,050 mg/Kg sont insuffisants car la parasitémie ne chute pas au-dessus de +, puis remonte à ++++ le 19/7. A cette date la souris reçoit 0,100 mg/Kg. A la suite de ce traitement les trypanosomes ne disparaissent pas, et l'infection se maintient aux environs de + jusqu'au 4/8, puis baisse ensuite jusqu'au 10/8. L'animal meurt le 14/8 après être resté négatif pendant 5 jours.

L'évolution de la parasitémie de la souris irradiée avec 150 r, est superposable à celle de la souris « 100 » r jusqu'au 25/7. La parasitémie monte à ++++ le 31/7, 0,200 mg/Kg ramènent la parasitémie à ++, elle se maintient à ce niveau jusqu'au 15/9, date à laquelle nous administrons 0,400 mg/Kg qui guérit l'animal définitivement.

Sur la souris « 300 r » 0,050 mg/Kg sont insuffisants pour faire disparaître les trypanosomes du sang périphérique. On administre alors 0,100 mg/Kg et du 31/7 au 9/8 la souris reste négative. L'infection remonte à +++ le 11/8 et reste à ce niveau jusqu'au 28/8, à ce moment on traite avec 0,200 mg/Kg dose qui guérit définitivement la souris.

Graphique n° 3 Lot (Lot C)

Sur la souris témoin et sur la souris ayant reçu 25 r le traitement avec 0,075 mg/Kg rend momentanément le sang dépourvu de trypanosomes. La rechute est cependant plus rapide avec 25 r mais la souris meurt le 18/7. Le témoin rechute périodiquement et reçoit trois traitements en 25 jours (0,075 mg/Kg, 0,150 mg/Kg et 0,300 mg/Kg après lequel la souris devient négative).

La parasitémie de la souris ayant reçu 300 r n'est pas modi-

fiée par le traitement à 0,075 mg/Kg. Le 14/7, 0,150 mg/Kg font momentanément baisser le nombre de trypanosomes du sang périphérique, la souris meurt le 24/7 avec une infection de type ++++.

Graphique n° 4 (Lot D)

Le témoin et la souris irradiée à 100 r meurent le 18/7 avant d'avoir reçu le deuxième traitement.

A la suite du traitement à 0,100 mg/Kg les souris ayant été irradiées avec 25 r et 150 r, restent négatives pendant 48 heures.

La souris irradiée avec 50 r reste négative pendant 4 jours.

On administre ensuite 0,200 mg/Kg le 19/7 aux souris « 25 et 50 r », et le 18/7 à la souris « 150 r ». La souris « 25 r » devient négative le 22/7 et meurt le 28/7. Chez la souris irradiée avec 50 r les trypanosomes disparaissent du sang périphérique pendant 6 jours, ils réapparaissent le 26/7, le 30/7 le sang est à nouveau ++++, l'animal reçoit alors 0,400 mg/Kg, devenu négatif le 2/8, il meurt le 5/8.

La souris traitée avec 150 r reçoit 0,400 mg/Kg le 30/7, elle reste négative du 1 au 9/8; elle demeure positive entre + et ++ jusqu'au 1/10.

Graphique 5 (Lot E)

La souris témoin non irradiée meurt rapidement après avoir reçu le traitement à 0,150 mg/Kg, alors que la souris « 50 r » devient négative le 10/7 jusqu'au 11/7, le 18/7, son infection remonte à ++++, elle reçoit 0,300 mg/Kg le 19/7 et meurt le 20/7.

A la suite du traitement à 0,150 mg/Kg la souris irradiée avec 100 r reste négative du 9 au 13/7, la parasitémie remonte à ++++, nous lui administrons 0,300 mg/Kg. Devenue négative du 22 au 29/7, elle meurt le 31/7 en présentant toujours quelques trypanosomes visibles dans son sang.

Pas plus que dans les lots précédents la souris exposée à 300 r ne voit sa parasitémie décroître d'une manière notable après traitement avec 0,150 mg/Kg. Un traitement à 0,300 mg/Kg fait cependant disparaître les trypanosomes du sang périphérique du 24 au 26/7. Redevenue ++++ le 31/7, nous injectons 0,600 mg/Kg à la suite de quoi la souris reste négative du 2 au 13/8.

Le sang redevient + à partir du 13/8, et l'animal présente quelques trypanosomes à l'examen microscopique, un nouveau traitement à 0,600 mg/Kg est alors pratiqué le 7/10 à la suite duquel la souris se trouve définitivement guérie.

Graphique 6 (Lot F)

Le témoin et les souris « 100 r » et « 150 r » reçoivent 0,200 mg/Kg le 7/7. La souris témoin reste négative du 9 au 14/7. Les souris irradiées à 100 r et 150 r le sont également du 9 au 13/7.

Redevenues ++++ le 19/7 les trois souris reçoivent 0,400 mg/Kg. Le témoin reste négatif du 22 au 26/7; et les souris « 100 r » et « 150 r » du 22 au 27/7.

Le témoin traité à nouveau le 30/7 avec 0,800 mg/Kg ne présente pas de parasites dans le sang du 6 au 10/8, mais à partir de cette date, le sang devient très faiblement positif.

Revenues à ++++ le 9/8 et le 12/8 les souris « 100 r » et « 150 r » reçoivent 0,800 mg/Kg. « 100 r » négative le 13/8, meurt le 17/8. A partir du 14/8 la souris « 150 r » est définitivement guérie.

Graphique 7 (Lot G)

Le témoin traité le 7/7 avec 0,300 mg/Kg demeure négatif du 9 au 12. Le 18/7 il est revenu à +++, il reçoit alors 0,600 mg/Kg, et devient à nouveau négatif le 21/7. Il meurt le 22/7.

Après avoir reçu 0,300 mg/Kg la souris « 25 r » ne présente plus de trypanosomes dans son sang du 9 au 18/7, date à laquelle réapparaissent les parasites. Le 25/7 le sang est devenu +++ et la souris est traitée avec 0,600 mg/Kg, l'infection est jugulée du 27/7 au 9/8. La parasitémie étant à ce moment à son maximum nous administrons 1,2 mg/Kg ce qui amène la guérison définitive de l'animal.

La souris « 100 r » restée négative à la suite du premier traitement reçoit 0,600 mg/Kg le 25/7, au moment où elle est redevenue ++++; elle ne présente plus de parasites dans son sang du 26 au 28/7. L'infection remonte lentement pour devenir ++++ le 8/8, ce n'est que 12/8 que nous administrons 1,2 mg/Kg. A partir du 16/8 l'animal est définitivement guéri.

Discussion

Il ressort de l'examen des courbes de parasitémie, que les doses d'Antrycide Pro-salt de 0,025 mg/Kg administrées aux souris témoins non irradiées, sont insuffisantes pour amener la disparition des trypanosomes du sang périphérique.

Pour les doses supérieures, on constate que le temps de dis-

parition des parasites est d'autant plus long que la quantité de trypanocide est plus importante.

Pour 0,075 mg/Kg les trypanosomes disparaissent seulement pendant 3 jours, et les acmés sont espacés de 8 jours.

Le traitement à 0,100 mg/Kg détermine une guérison apparente qui dure 3 ou 4 jours, et les acmés sont alors espacés de 12 jours.

Le traitement à 0,200 mg/Kg fait disparaître les trypanosomes pendant 6 jours, les maximum de parasitémie sont distants de 13 jours.

Avec 0,300 mg/Kg ils disparaissent moins longtemps et les acmés sont espacés de 12 jours seulement.

Les observations qui précèdent, faites sur les témoins, ne sont sans doute pas suffisamment nombreuses pour permettre de tirer de véritables conclusions. Il n'en demeure cependant pas moins vrai, que si l'on excepte le dernier traitement dont le résultat semble aberrant, la « période de guérison » augmente avec la dose, et l'espace qui existe entre les deux premiers maximum de parasitémie est d'autant plus grand que la dose de trypanocide est plus importante.

Chez les animaux irradiés avec 25, 50, 100 et 150 r il semble que le temps de « guérison » (c'est-à-dire, le temps de disparition des trypanosomes du sang périphérique) après traitement, se trouve augmenté, et ce, quelle que soit la dose de trypanocide utilisée.

La durée de disparition des parasites, est nettement augmentée chez les souris irradiées avec 25 et 100 r (Graphique 7). Sur le graphique 6 nous constatons, qu'à 24 heures près, le temps de disparition des parasites est sensiblement identique pour le témoin et pour les souris « 100 r » et « 150 r ». Il en est de même pour les graphiques 4, 2 et 1.

Nous sommes donc amenés à penser, que de faibles doses de rayons X de l'ordre de 25 à 150 r stimuleraient le système réticulo-histiocytaire, en augmentant la production d'anticorps anti-trypanosomes et en stimulant la phagocytose, comme l'a constaté Stubbs (1958) qui travaillait sur **T. equiperdum**, et comme d'autres auteurs l'ont également remarqué pour des antigènes différents des trypanosomes.

Cet effet de stimulation valable dans les quelques jours qui suivent l'irradiation, est encore sensible ultérieurement puisque nous pouvons constater, d'une part, que les témoins sont traités plus souvent que les souris irradiées entre 25 et 150 r. Les témoins sont également plus fragiles, soit parce qu'ils subissent plus longtemps l'action des parasites dans leur sang, soit que comparati-

vement les souris irradiées sont devenues plus résistantes aux infections intercurrentes.

En ce qui concerne l'évolution de la parasitémie chez les souris irradiées avec 300 r (graphiques 1, 2, 3, 5), nous voyons que quelques soient pratiquement les doses de trypanocide utilisées, il n'y a pas de modifications de la parasitémie.

Il convient de remarquer également que l'action favorisante des rayons X vis-à-vis de l'infection chez les souris recevant 300 r, est de courte durée, et que dès le 15e jour on constate que non seulement la parasitémie n'est pas favorisée mais qu'il y a stimulation des défenses de l'animal, comme nous l'avons constaté avec les irradiations à 25, 50, 100, et 150 r.

Les 300 r que nous avons administrés à ces souris ne représentent pas une dose maximale, puisque Stubbs (1958) utilise jusqu'à 500 r et que Blair (1954) donne 400 r sous 200 K volt comme dose létale chez ces mêmes animaux.

Nous pensons quant à nous, que les résultats négatifs obtenus par Stubbs, c'est-à-dire l'impossibilité qu'il a rencontré d'augmenter la parasitémie chez les souris irradiées, est due au fait qu'il a utilisé les doses de rayons X mal appropriées. En effet d'après nos résultats, 250 r sont insuffisants pour faciliter le développement de l'infection, car cette dose nous paraît trop faible pour inhiber le S.R.H. et la production d'anticorps anti-trypanosomes. Par contre 500 r représentent une dose excessive à tel point que l'érythropoièse est gravement perturbée et que le système réticulé est lui, parfaitement incapable de réagir. A notre avis, les cellules sanguines détruites en très grand nombre ne voient pas leur élément constitutif (l'hémoglobine) « récupéré » par les cellules spécialisées et notamment les cellules de Kuppfer du foie. Cette hémoglobine reste donc dans le torrent circulatoire, où elle se trouve dégradée en produits toxiques pour les trypanosomes. Nous tenons à rapprocher ces suppositions de l'action trypano-inhibitrice de la bile constatée par Nattan-Larrier (1913) et plus récemment des guérisons de trypanosomoses expérimentales réalisées par Goble et Boyd (1959) en utilisant certains tétrapyrroles et notamment l'hématoporphyrine.

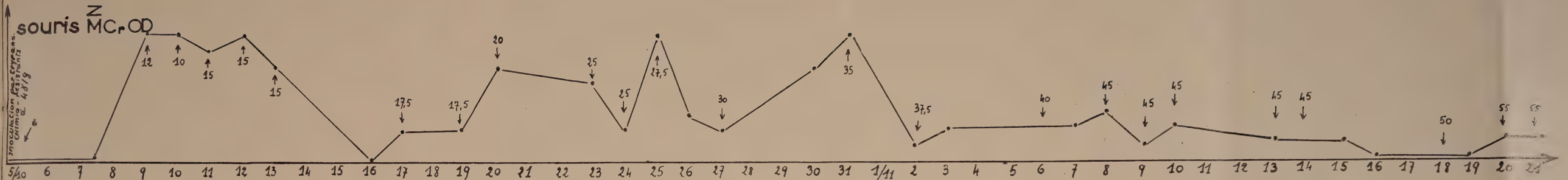
On est également en droit de penser qu'une irradiation trop sévère peut modifier les électrolytes du sérum et par là agir indirectement sur le métabolisme des trypanosomes, en inhibant éventuellement leur développement (Fulton et Sudak 1954).

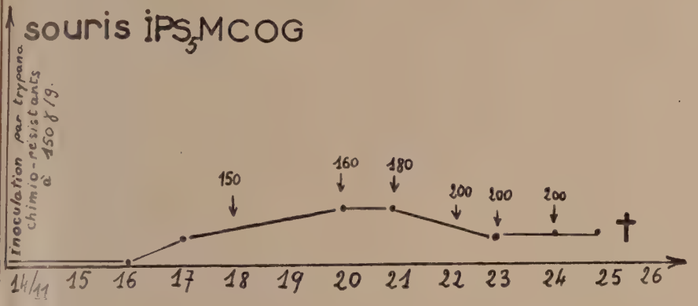
Conclusions

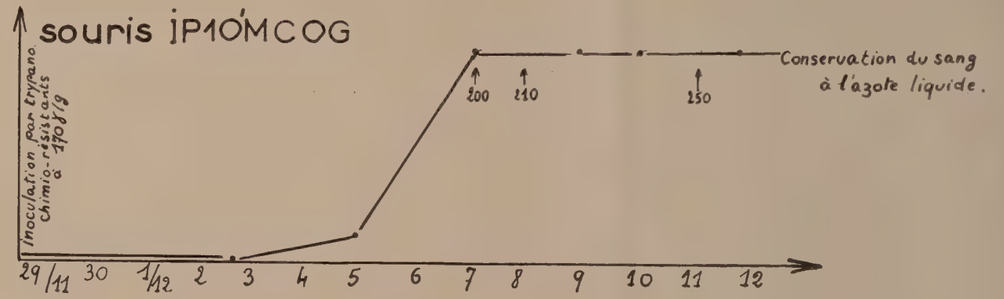
Nous devons conclure, que dans une certaine mesure, et suivant un dosage déterminé, les rayons X peuvent favoriser la multiplication de **Trypanosoma congolense**.

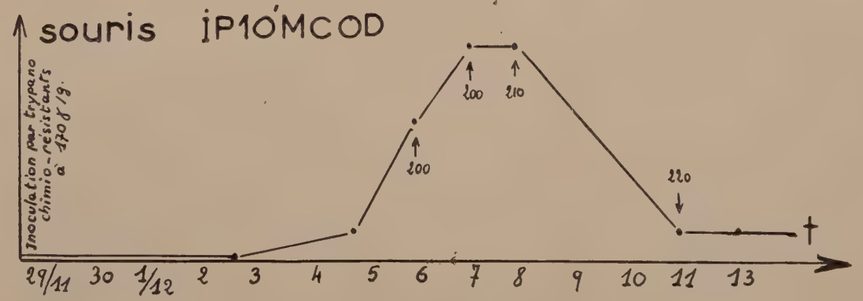
En effet, la parasitémie des souris irradiées avec 300 r, est nettement plus intense que celle des souris qui ont reçu 25, 50, 100 et 150 r et l'on doit constater que ces faibles doses de rayonnement, non seulement ne favorisent pas l'infection, mais stimulent les défenses de l'hôte. Les souris témoins font des rechutes plus fréquentes que celles irradiées avec 25, 50 100 et 150 r. Pour une même dose d'Antrycide, l'efficacité du traitement se trouve diminuée chez les souris irradiées avec 300 r.

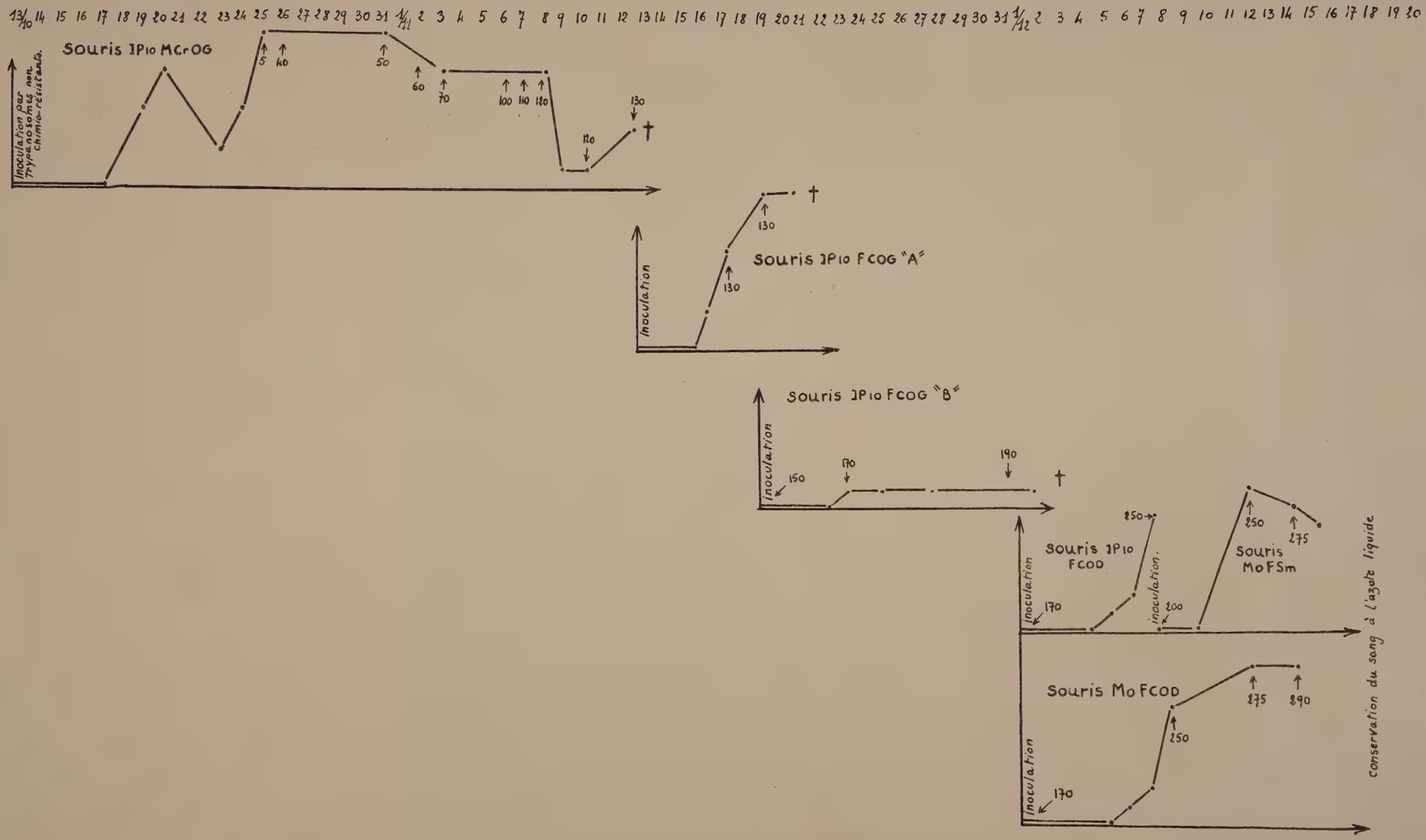
Cependant, si la dose de 300 r permet d'inhiber momentanément les défenses des souris parasitées, appliquée une seule fois, elle s'avère être insuffisante pour que le phénomène se prolonge.


souris MCrOD
Inoculation par trypano. Chimio-résistants à 4 δ/g
12
10
15
15
15
17,5
17,5
20
25
25
27,5
30
35
37,5
40
45
45
45
45
45
50
55
55
5/10 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1/11 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21


souris iPS3MCOG
Inoculation par trypano. Chimio-résistants à 150 δ/g.
150
160
180
200
200
200
†
14/11 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26


souris iP10'MCOG
Inoculation par trypano. Chimio-résistants à 170 δ/g
200
210
250
Conservation du sang à l'azote liquide.
29/11 30 1/12 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12


souris iP10'MCOD
Inoculation par trypano. Chimio-résistants à 170 δ/g.
200
200
210
220
†
29/11 30 1/12 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 13


13/10 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1/11 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 1/12 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
Souris JP10 MCrOG
Inoculation par trypanosomes non chimio-résistants.
5
40
50
60
70
100
110
120
130
120
†
Souris JP10 FCOG "A"
Inoculation
130
130
†
Souris JP10 FCOG "B"
Inoculation
150
170
190
†
Souris JP10 FCOD
Inoculation
170
250
Inoculation.
200
Souris MoFSm
250
275
Souris MoFCOD
Inoculation
170
250
275
290
Conservation du sang à l'azote liquide

III. — CONCLUSIONS

Les recherches que nous avons entreprises nous ont permis d'étudier le problème de la trypanosomose à **Trypanosoma congolense.**

1°) Après avoir rappelé les notions indispensables concernant la biologie du parasite, son pouvoir pathogène, ses vecteurs, et sa chimio-résistance, nous avons :

2°) Créé une souche de **T. congolense** chimio-résistante à la Suramine sodique. Cette souche a été obtenue, en accoutumant progressivement le trypanosome à des doses de médicament de plus en plus grandes, suivant une technique originale, associant l'infection expérimentale et le traitement.

3°) Nous avons pu créer une autre souche de **T. congolense** partiellement chimio-résistante à l'Antrycide Pro-salt par une méthode originale, utilisant l'irradiation par les rayons X, en vue de supprimer les défenses de l'hôte parasité, par destruction du système réticulo-histiocytaire.

4°) Ces recherches nous paraissent de nature à permettre dans de semblables conditions, l'étude de médicaments capables de vaincre la chimio-résistance acquise spontanément par les trypanosomes dans les conditions naturelles.

Vu :

Le Directeur
de l'Ecole Vétérinaire de Lyon

FLORIO

Le Professeur
de l'Ecole Vétérinaire

EUZEBY

Le Doyen
de la Faculté de Médecine de Lyon

HERMANN

Le Président de la Thèse

COUDERT

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

M. Pierre LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1 AINLEY (A.-D.), CURD (F.-H.-S.) et coll. 1953. — The synthésis of trypanocides. Part II Antrycide salts and related compounds; *J. Chem. Soc.* **1**, 59-70.

2 ALLEY (J.-C.) 1951. — Antrycide methylsulfate in the treatment of *T. congolense* infection in dogs; *Vet Rec.* **63**, 847.

3 ANDRIANNE (V.-F.) 1952 .— Contribution à l'étude de l'action curative et prophylactique de l'Antrycide dans les trypanosomiases à *T. congolense* et *vivax* des bovidés; *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **32**, I-10.

4 ANIGSTEIN (L.) 1945. — *Tex. Rep. Biol. Med.* **3**, 545-557.

5 ANON 1947. — Notes on animal diseases. III°. Piroplasmosis and anaplasmosis of animals other than cattle; and trypanosomiasis of domestic animals; *E. Afric. J.* **12**, 220-224.

6 AUSTEN (E.-E.) et HEGH 1922. — Tsetse-flies; their caracteristics, distribution and bionomics, with some account of possible methodes for their control. London Imperial Bureau of Entomology; Repris dans *Trop. Dis. Bull.* **19**, p. 898.

7 ASHCROFT (M.-T.) 1957. — the Polymorphism of *T. brucei* et *T. rhodesiense*, its relation to relapses and remissions of infections in white rats, and the effect of cortisone; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **51**, 301-312.

8 ASHCROFT (M.-T.) 1959. — The effect of cortisone on *T. rhodesiense* infections in albino rats; *J. Infect. Dis.* **104**, 130-137.

9 ASHCROFT (M.-T.) 1959. — The importance of African wild animals as reservoirs of trypanosomiasis; *East African Med. J.* **36**, 289-297.

10 ASHCROFT (M.-T.), BURTT (E.) and FAIRBAIRN (H.) 1959. — The experimental infection of some African wild animals with *Trypanosoma rhodesiense, brucei* and *congolense; Ann. Trop. Med. Parasit.* **53**, 147-161.

11 ASPINALL (K.-W.) 1958. — Animal trypanosomiasis in Nyassaland. Symposium on Animal Trypanosomiasis; *C.C.T.A.* (Luanda), n° 45, 159-162.

12 BAERMANN (G.) 1922. — Die Behandlung der Surra mit « Bayer 205 »; *Arch. Schiffs. u. Tropenhyg.* **26**, *Beiheft* n° 2, 73.

13 BAILLIF (R.-N.) 1953. — Splenic reactions to colloîdal thorium dioxyde in albino rat; *Am. J. Anat.* **92**, 55-116.

14 BAILLIF (R.-N.) 1955. — Histologic changes associated with long term storage of thorotrast in rats and mice; *R.E.S. Bull.*, 230-239.

15 BAKER (C.-E.-W.) 1958. — Animal trypanosomiasis in Liberia. Symposium on animal trypanosomiasis; *C.C.T.A., Luanda* n° **45**, 29-31.

16 BAKKER (S.) 1925. — Een en ander over Surra in/den ambtskring Padang Sidempsean; *Ned. Ind. Bladen V. Diergeneesk en Dierenteelt* **37**, 153.

17 BALOZET (L.), LAVIER (G.), VELU (H.) 1923. — Traitement d'un cheval douriné par le Bayer 205; *Ann. Parasit. Hum. Comp.* **1**, 70.

18 BARNES (E.-A.) 1951. — Effect of benzene and 6 selected salicylates on the developpement of immunity in *T. lewisi* infections; *Iowa Stade Coll. J. Sci.* **26**, 1-17.

19 BECKER (E.-R.), MANSERA (M.) et JOHNSON (E.-M.) 1943. — Reduction in the efficiency of ablastic action in *T. lewisi* by withholding panthotenic acid from the host's diet; *Iowa Stade Coll. J. Sci.* **17**, 431-441.

20 BECKER (E.-R.) et GALLAGHER (P.-L.) 1947. — Prolongment of the reproduction phase of *T. lewisi* by the administration of sodium salicylates; *Iowa State Coll. J. Sci.* **21**, 351-362.

21 BECKER (E.-R.) 1960. — Comparison of the effect of three isomeres of hydroxybenzoîc acid on *T. lewisi* infection; *J. Parasitology* n° 136, **46**.

22 BECKER (E.-R.) 1961. — Effect of salicylates and related compounds on ablastic response in rats infected with *T. lewisi; J. Parasitology* **47**, 425.

23 BELL (F.-R.), JONES (E.-R.) 1946. — Carbohydrate metabolism in bovine trypanosomiasis; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **40**, 199-208.

24 BEILER (J.-M.), MARTIN (G.-J.) 1948. — Inhibition of Hyalurodinase action by derivatives of hesperidin; *J. Biol. Chem.* **174**, 31.

25 BENDITT (E.-P.) et coll. 1949. — Loss of body protein and antibody production by rats on low protein diet; *Proc. Soc. Experit. Biol. Med.* **70**, 240-43.

26 BENNETT (S.-C.-J.) 1934. — La lutte contre la trypanosomiase du chameau; *Coh. Med. Vet.* p. 92.

27 BENNETT (S.-C.-J.) 1936. — Toleration of Naganol (Bayer 205) by horses; *J. Comp. Pathol. Therap.* **49**, 304-309.

28 BENNISON (B.-E.), COATNEY (G.-R.) 1945. — Irradiation of malarial parasites by X. rays; *Pub. Health Rep.* **60**, 127-132.

29 BENNISON (B.-E.), COATNEY (G.-R.) 1949. — Effects of X. rays irradiations of *Plasmodium Gallinaceum* and *Plasmodium lophurae* infections in young chicks; *J. Nat. Malaria Soc.* **8**, 280-289.

30 BERG (H.) 1925. — Die Eignung von « Bayer 205 » zur Bekämpfung der afrikanischen Haustier Trypanosomen; *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* **33**, 561

31 BERGEON (P.) 1928. — Le surra au Tonkin. Essais de chimiothérapie; *Bull. Soc. Sci. Vet.* Lyon, p. 57 (n° 2).

32 BIRKETT (J.-R.) 1958. — Note on animal trypanosomiasis in Sierra Leone. Symposium on Animal Trypanosomiasis; *C.C.T.A.* (*Luanda*) n° 45, 32-36.

33 BLAIR (H.-A.) 1954. — *Biological effects of radiation;* Mc. GRAW - Hill Book Company Inc. N. Y., Toronto, London.

34 BOUET (G.) et ROUBAUD (E.) 1912. — Expériences de transmission des trypanosomiases animales de l'Afrique occidentale française par les stomoxes; *Bull. Soc. Path. Exo.* **5**, 544-550.

35 BOURGUIGNON (G.-C.) 1933. — A propos de la trypanosomiase virulente du porc; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **26**, 781.

36 BOURGUIGNON (G.-C.), JUSSIANT 1934. — Note sur une épidémie de trypanosomiase porcine observée au Katanga; *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **14**, 393.

35 BOURGUIGNON (G.-C.) 1935. — Contribution à l'étude des trypanosomiases des suidés au Congo Belge; *Ann. Soc. Belge de Med. Trop.* **15**, 491.

38 BOURSNELL (J.-C.), DANGERFIELD (W.-G.), WORMALL (A.) 1939. — Studies on B. 205 (Germanin), Antrypol. III° Further observations on the method of determination and on the retention of this drug in the animal body; *Biochem. J.* **33**, 81.

39 BOURSNELL (J.-C.), WORMALL (A.) 1939. — Studies on Bayer 205 (Germanin), Antrypol. IV. The retention of the drug in animal boby; *Biochem. J.* **33**, 1191.

40 BRADFORD (J.-R.), PLIMMER (H.-G.) 1902. — The *T. brucei*, the parasit found in Nagana or Tsetse disease; *Quart. J. Microscop. Sci. n. s.* **45**, 449-471.

41 BREINL (F.), NIERENSTEIN (M.) 1908. — Weitere Beobachtungen über Atoxylfestigkeit der Trypanosomen; *Deut. Med. Wochschr.* **34**, 1181.

42 BRODEN (A.) 1904. — Les infections à trypanosomes au Congo chez l'homme et les animaux; *Bull. Soc. Etud. Colon.* Bruxelles.

43 BRODEN (A.) 1906. — *Rapport sur les travaux du Laboratoire médical de Léopodville de* 1900 *à* 1905, p. 178.

44 BRODEN (A.) 1906. — Trypanosomiases animales au Congo; *Bull. Acad. Roy. Belgique* **20**, 387.

45 BROWNING (C.-H.) et coll. 1934. — Experimental infection with *T. congolense;* effect of splenectomy; *J. Pathol. Bacteriol.* **39**, 65-74.

46 BRUMPT (E.) et LAVIER (G.) 1922. — Mode d'action du Bayer 205 sur divers hématozoaires : trypanosomes, piroplasmes, theileries, anaplasmes; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **15**, 613.

47 BRUNELLI (B.) 1934. — Sul comportamento del siero di sangue in presenza di chemiotherapici; *Arch. Farmacol. Sper.* **57**, 186.

48 BURDIN (M.-L.), PLOWRIGHT (W.) 1952. — Comparison of the toxic effects of four trypanocidal substances for East African zebu type of cattle; *Vet. Rec.* **64**, 635-39.

49 BUXTON (P.-A.) 1948. — *Trypanosomiasis in Eastern Africa;* Colonial Office. London.

50 BUXTON (P.-A.) 1955. — *The natural history of tsetse flies;* London school of hygiene. Memoir 10. Lewis et C°, 816 pages, 165 fig.

51 CANTRELL (W.) 1955. — Effects of cortisone and oxophenarsine on *T. equiperdum* in rat; *J. Infect. Dis.* **96**, 259-269.

52 CANTRELL (W.) 1956. — Behavior of Mixtures of oxophenarsine-resistant and unmodified Strains of *T. equiperdum* in the rat; *Experim. Parasit.* **2**, 178-190.

53 CANTRELL (W.) 1958. — Cortisone and the course of *T. equiperdum* infection in the rat; *J. Infect. Dis.* **104**, 71-77.

54 CEBE (J.) 1932. — Recherche sur l'action préventive du Naganol dans le Surra expérimental équin à *T. annamense; Bull. Soc. Pathol. Exo.*, p. 893

55 CEBE (J.) 1951. — Chimiothérapie des trypanosomiases animales; *Cah. Med. Vet.* **20**, n° 1.

56 CEBE (J.) 1951. — Chimiothérapie des trypanosomiases animales. Etat actuel de la question; *Bull. Serv. Elev. Ind. Anim.* A.O.F. **4**, 69.

57 CHANDLER (A.-C.) 1961. — *Introduction to Parasitology;* 799 p.p. Wiley et Sons Inc° Pub. N.Y.

58 CHANDLER (R.-L.) 1958. — Studies on cattle protected by Antrycide and exposed to regular challenges with trypanosomes; *J. Comp. Pathol. Therap.* **68**, 261-263.

59 CHARDOME (M.), PEEL (E.) 1954. — Etude expérimentale d'une souche appelée T. congolense var. Berghei transmise par Glossina brévipalpis du Mosso (Urundi); *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **34**, 311-320.

60 CHARY (R.), BOCQUET (P.) 1955. — Essais de chimiothérapie préventive et curative de l'infection expérimentale à *T. evansi* (var. *Annamense*); *Rev. cps Vet. Armée*, 13-18.

61 COCKSEDGE (T.-A.-B.) 1934. — Notes on the practice of Bennett's test Surra in camels combined with use of Naganol; *J. Comp. Pathol. Therap.* **47**, 64-66.

62 COLLIER (W.-A.) 1924. — *Arch. Georg-Speyer Haus.* **17**, 26.

63 COLLIER (W.-A.) 1926. — Sobre la accion de « Bayer 205 » en combinacion con antimonio; *Rev. sur-amer. Endocrin.* **9**, 179.

64 COLLIER (W.-A.) 1927. — Zur Biochemie von Bayer 205; *Z. ges. exp. Med.* **54**, 606.

65 CORSON (J.-F.) 1934. — The action of Bayer 205 on *T. rhodesiense* in white rats infected by tsetse flies; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **28**, 535.

66 CORSON (J.-F.) 1934 .— The infectivity of *T. rhodesiense* in relapses after treatment with Bayer 205; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **28**, 225-226.

67 CULBERTSON (J.-T.) 1939. — Studies on age resistance against trypanosome infections. IV. The activity of Germanin (B. 205) upon *T. equiperdum* infections in rats af different age group; *Americ. J. Hyg* **29**, *sect.* C., 73.

68 CULWIK (A.-T.), FAIRBAIRN (H.) 1947. — Polymorphism in *T. simiae* and morphology of metacyclic forms; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **41**, 415-18.

69 CURASSON (G.) 1943. — *Traité de protozoologie vétérinaire et comparée;* Vigot Edit. Paris.

70 CURD (F.-H.-S.), DAVEY (D.-G.) 1949. — Antrycide, a new trypanocidal drug; *Nature* Lond. **163**, 89.

71 CURD (F.-H.-S.), DAVEY (D.-G.) 1950. — Antrycide, a new trypanocidal drug; *Brit. J. Pharmacol.* **5**, 25-32.

72 DA CRUZ FEIRREIRA (F.-S.), TENDEIRO (J.) 1950. — Sobre o tratamento das tripanosomiases dos animais pelo Antrycide; *Annais do Inst. Med. Trop. Lisboa* **7**, 53-59.

73 DAVEY (T.-H.) 1948. — *Trypanosomiasis in British West Africa;* H.M.'s Stationery Office, Londres.

74 DAVEY (D.-G.) 1950 a. — Experiments with Antrycide in the Sudan and East Africa; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **43**, 6.

75 DAVEY (D.-G.) 1950 b. — Antrycide. A summary of information; *Bull. Off. Intern. Epiz.* **34**, 180-96.

76 DAVEY (D.-G.) 1950. — Experiments with Antrycide in the Sudan and East Africa; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **43**, 583-616

77 DAVEY (D.-G.) 1957. — The chemotherapy of animal trypanosomiasis with particular reference to the trypanosomal diseases of domestic animals in Africa; *Vet. Rev. Annot.* **3**, 15-36.

78 DAVIS (L.-J.) 1931. — Experimental feline trypanosomiasis, with especial reférence to the effect of splenectomy; *Ann. Trop. Med. Parasitol* **25**, 79-90.

79 DAVIS (B.-D). 1948 — *The binding of chemotherapeutic agents to proteins and its effect on their distribution and activity .Symposium of section of Microbiology of N.Y. acad of Med;* Columbia Press University

80 DE ANDRADE SILVA (M.-A.) 1958. — The tsetse and trypanosomiasis department of Mozambique. Symposium on animal Trypnanosomiasis; *C.C.T.A.* (*Luanda*) n° **45**, 166-170.

81 DE BARROS MACHADO (A.) 1959. — *Nouvelles contributions à l'étude systématique et biologique des glossines.* Lisbonne, Edit. Comp. Diam. de Angola.

82 *Department of Veterinary Services Report* 1957. Colony and Protectorat of Kenya.

83 DESOWITZ (R.-S.) et WATSON (H.-J.-C.) 1953. — The maintenance of *T. Simiae* in rabbits : The effect of splenectomy on the course of infection; *Ann. Trop. Med. Parasitol* **47**, 324-334.

84 DESOWITZ (R.-S.) 1960. — Denaturant effect of basic trypanocidal drugs on the protein of cell-free trypanosomal extracts; *Experimental Parasit.* **9**, 233-238.

85 DEWEY (H.-M.), WORMALL (A.) 1946. — Studies on Germanin (Antrypol, Bayer 205.) V. The combination of the drug with the plasma and other proteins; *Biochem. J.* **40**, 119.

86 DIAS (V.-S.) 1958. — La lutte contre les trypanosomiases animales en Angola. Colloque sur les trypanosomiases animales; *Luanda* n° 45, 119-124.

87 DUBOIS (A.) 1931. — Traitement de l'infection expérimentale a *T. congolense* par le Bayer 205 et l'Emétique; *Annal. Soc. Belge de Med. Trop.* **11**, 3.

88 DUBOIS (A.) 1931. — A propos de l'action antimutative du « Bayer 205 »; *Annal. Soc. Belge de Med. Trop.* **11**, 131.

89 DUBOIS (A.) et KOHN (I.) 1940. — A propos du mécanisme d'action du « Bayer 205 » sur les trypanosomes; *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **20**, 51.

90 DU TOIT (R.), KLUGE (E.-B.), FIELDER (O.-G.-H.) 1950. — Tsetse fly and trypanosome; *B.P.I.T.T. Bibliog. Bull.* n° 7, 249-253.

91 DU TOIT (R.) 1954. — Trypanosomiasis in Zululand and the control of tsetse flies by chimical means; *Onderstepoort J. Vet.* **26**, 317-387.

92 DUTTON (J.-E.), TODD (J.-L.) 1907, KINGHORN (A.) 1907. — Catlte trypanosomiasis in the Congo free state; *Ann. Trop. Med. Parasit. I*, 233-71.

93 DUKE (H.-L.) 1928. — Studies on the bionomics of polymorphic trypanosomes of men and ruminants. Commission on Human Trypanosomiasis; *Final report of the league of nations international commission on human trypanosomiasis* **21**, II.

94 EDWARDS (E.-E.) 1956. — Observations on Trypanosomiasis in domestic animals in West Africa. 1° The daily index of infection and the weekly haematological values in goats and sheeps infected with *Trypanosoma vivax, congolense* and *T. brucei; Ann. Trop. Med. Parasit.* **50**, 223-241.

95 EDWARDS (E.-E.), JUDD (J.-M.) et SQUIRRE (F.-A.) 1956. — Response of domestic animals to infections of *Trypanosoma vivax, T. congolense* and *T. brucei; Nature* (Lond.) **177**, 332.

96 EDWARDS (J.-T.) 1926. — The chemotherapy of Surra of horses and cattle in India; *J. Comp. Pathol. Therap.* **39**, 83-112.

97 EDWARDS (J.-T.) 1926. — The chemotherapy of surra (*T. evansi* infections) of horses and cattle in India; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **20**, 10.

98 EVANS (J.-T.-R.) 1950. — Control of bovine trypanosomiasis in Anglo-Egyptian Sudan; *B.P.I.T.T.* n° 7, 236-237.

99 EVANS (J.-T.-R.) 1950. — Bovine trypanosomiasis in the Sudan. Mass treatment with Antrycide; *Vet. Rec* .**62**, 59.

100 FELDT (A.), SCHOTT (A.) 1927. — Die Rolle des Retikuloendothels beim chemotherapeutischen Heilungsvorgange; *Z. Hyg. Infektionskrankh* **107**, 453-471.

101 FIENNES (R.-N.-T.-W.) 1945. — *T. congolense* (Broden) infection of cattle. Some aspects of the treatment problem; *Vet. Rec.* **57**, 366.

102 FIENNES (R.-N.-T.-W.) 1945.— A sexual reproduction cycle of *Trypanosoma congolense; Nature,* Lond. **156**, 390-391.

103 FIENNES (R.-N.-T.-W.) 1946. — *Trypanosoma congolense* (Broden) disease in cattle; the parenchymatous lesion and its relation to the cellular defences; *J. Comp. Path.* **56**, 28.

104 FIENNES (R.-N.-T.-W.), JONES (E.-R.) et LAWS (S.-G.) 1946. — The course and pathology of *T. congolense* disease of cattle; *J. Comp. Path.* **56**, 16-28.

105 FIENNES (R.-N.-T.-W.) 1950. — The cattle trypanosomiases : Some considerations of pathology and immunity; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **44**, 42-54.

106 FIENNES (R.-N.-T.-W.) 1950. — The cattle trypanosomiases : Cryptic trypanosomiasis; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **44**, 222-237.

107 FIENNES (R.-N.-T.-W.) 1953 a. — Antrycide and Dimidium; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **44**, 605-608.

108 FIENNES (R.-N.-T.-W.). 1953 b. — The therapeutic and prophylactic properties of Antrycide in trypanosomiasis of cattle; *Brit. Vet. J.* **109**, 295.

109 FIENNES (R.-N.T.-W.) 1953 c. — The therapeutic and prophylactic properties of Antrycide in trypanosomiasis of cattle; *Brit. Vet. J.* **109**, 330.

110 FINELLE (P.) 1952. — *Traitement et chimioprévention des trypanosomiases animales;* (Thèse de doctorat vétérinaire, Alfort, Paris).

111 FINELLE (P.) 1954. — L'importance médicale et vétérinaire des Tabanidae. Document ronéotypé O.R.S.T.O.M.; *Institut d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux* (Paris).

112 FINELLE (P.) 1958. — Les trypanosomiases animales en Oubangui-Chari. Colloque sur les trypanosomiases animales; *C.C.T.A. Luanda,* n° 45, 53-63.

113 FINDLAY (G.-M.) 1950. — *Recent advances in chemotherapy.* 3e Edit. Churchill, London, 625 p.

114 FORD (J.) et LEGGATE (B.-M.) 1961. — The geographical and climatic distribution of trypanosome infection rates in *Gl. morsitans* group of tsetse flies. *Glossina* Wied. Diptera; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **55**, 383-397.

115 FRANKE (E.), ROEHL (W.) 1907. — Cités par P. Ehrlich. dans : Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien; *Berliener klinische Wochenschrift* **44**, 233-236.

116 FULTON (J.-D.) et YORKE (W.) 1941. — Studies in chemotherapy. XXVII. Further observations on the stability of drug resistance in trypanosomes. *Ann. Trop. Med. Parasit.* **38**, 78.

117 FULTON (J.-D.) 1944. — The prophylactic action of various aromatic diamidines in trypanosomiasis of mice; *Ann. Trop. Med. Parasit* **38**, 78.

118 FULTON (J.-D.), LOURIE (E.-M.) 1946. — The immunity of mice cured of trypanosome infections; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **40**, 1-9.

119 FULTON (J.-D.), GRAND (P.-T.) 1955. — The preparation of a srain of *T. rhodesiense* resistant to stilbalidine and some observations on its nature; *Exp. Parasit.* **4**, 377-386.

120 GARNER (R.-J.) 1950. — Toxicity of dimethylsulfate Antrycide; *Vet. Rec.* **62**, 314-315.

121 GILLAIN (J.), ZIELINSKI (A.) 1950. — De la répétition du traitement des trypanosomiases animales par le dimethylsulfate d'Antrycide; *C.R. Soc.* Elizabethville **5**, 212.

122 GOBLE (F.-C.), BOYD (J.-L.) 1957. — Effects on experimental *T. congolense* infection of certain agents used for reticuloendothelial blockade; *J. Protozool. Suppl.* **4**, p. 17.

123 GOBLE (F.-C.) et coll. 1958. — Effect of certain antiorgan sera on experimental malaria and trypanosomiasis in mice; *J. Immunol.* **80**, 204-214.

124 GOBLE (F.-C.), BOYD (J.-L.) 1959. — Action of certain tetrapyrrole derivatives in experimental *T. congolense* infection; *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **100**, 745.

125 GOBLE (F.-C.), SINGER (I.) 1960. — The reticuloendothelial système in experimental malaria and trypanosomiasis; *Annals of the N.Y. academy of Sci.* vol. 88, art. I.

126 GODFREY (D.-G.) 1958. — Variations in pathogenicity among *congolense* - like trypanosomes in relation to their morphology; *C.S.I.R.T.* Bruxelles **41**, 79.

127 GODFREY (D.-G.) 1960. — Types of *Trypanosoma congolense.* Morphological differences; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **54**, 428-438.

128 GOLDSTEIN (A.) 1949. — The interactions of drugs and plasma proteins; *Pharmacol. Rev. I* ,102.

129 GOODWIN (L.-G.), WALLS (L.-P.) 1950. — Antrycide and Dimidium; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **44**, 233-36.

130 GOODWIN (L.-G.), UNSWORTH (K.) 1952. — The chemotherapeutic action of phenanthridine compounds; *Brit. J. Pharmacol.* **7**, 581-90.

131 GORDON (R.-M.) 1957. — *Trypanosoma congolense* in its passages through the peritrophic membrane of *Glossina morsitans; Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **51**, 296.

132 GRASSI (F.) 1947. — La cura della tripanosomiasi del dromaderio eritres con tarta emetico, naganol e farma 939. Nota pratica; *Bull. Soc. Ital. Med. Ig. Trop.* **7**, 329.

133 GUYAUX (R.) 1950. — Le dimethylsulfate d'Antrycide dans la lutte contre les trypanosomiases du bétail au Congo Belge; *Bur. Perm. Interafric. Tsé-Tsé - Trypanos,* n° 7, 267-69.

134 HALBERSTAEDTER (L.) 1938. — The effect of X. rays on trypanosomes; *Brit. J. Radiol. II,* 267-269.

135 HALE (A.-R.), BAILLIF (R.-N.) 1953. — The retention and elimination of colloïdal thorium dioxyde in the albino rat following prolonged administration; *Anat. Record* **117**, 163-174.

136 HANDEL (L.) et JOTTEN (K.-W.) 1920.— Ueber chemotherapeutische Versuche mit « Bayer 205 » einem neuen trypanocider Mittel von besonderen Wirkung; *Berliner Klinische Woch* **57**, 821.

137 HARRIS (W.-H.), FRIEDREICHS (A.-V.) 1932. — Microscopic changes produced in tissues of animals injected with thorium dioxide for spleno-hepatography; *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **29**, 1047-49.

138 HAWKING (F.) 1939. — Contribution on the mode action of germanin (Bayer 205); *Ann. Trop. Med. Parasit.* **33**, 13-19.

139 HAWKING (F.), THURSTON (J.-P.) 1955. — The action of Antrycide upon trypanosomes in vitro; *Brit. J. Pharmacol.* **10**, 454-455.

140 HAWKING (F.) 1958. — The action of Berenil on trypanosomes including strains resistant to Antrycide and to Stilbamidine; *J. Comp. Pathol. Therap.* **68**, 295-299.

141 HAWKING (F.), SEN (A.-B.) 1960. — The trypanocidal action of Homidium, Quinapyramine and Suramine; *Brit. J. Pharmacol.* **15**, 567-70.

142 HEGH (E.) 1929. — *Les tsétsés.* Tome I, 742 pages, 327 fig., 15 planches. Edit. : Imprim. Industr. Financ. Bruxelles.

143 HERBERT (I.-V.) 1958. — *Effect of salicylate, panthotenate and cortisone on T. lewisi infections inthe rats (thesis)*; Iowa State University Library.

144 HERBERT (I.-V.), BECKER (E.-R.) 1961. — Effect of cortisone and X. irradiation on the course of *T. lewisi* infection in the rat; *J. Pharmacol.* **47**, 304.

145 HERIN (V.) 1958. — Les trypanosomiases animales au Congo Belge et au *Ruanda Urundi* colloque sur les Trypanosomiases animales; *C.C.T.A. Luanda*, n° 45, 64-80.

146 HOARE (C.-A.) 1936. — Note on *T. simiae* from an outbreak amongst pigs in the Gold Coast; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **30**, 315-16.

147 HOARE (C.-A.) 1936. — Morphological and taxonomic studies on mammalian trypanosomes. II. *T. simiae* and acute porcine trypanosomiasis in tropical Africa; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **29**, 619-45.

148 HOARE (C.-A.) 1937. — On the nomenclature of the trypanosoma causing acute porcine trypanosomiasis in Africa; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **30**, 686-92.

149 HOARE (C.-A.) 1947. — Tsétsé borne trypanosomiasis outside their natural boundaries; *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **27**, 267-277.

150 HOARE (C.-A.) 1949. — *Handbook of Medical Protozoology;* Baillère, Tindall et Cox. London.

151 HOARE (C.-A.) 1957. — The classification of trypanosomes of veterinary importance; *Vet. Rev. and Annot.* **3**, 1-13.

152 HOARE (C.-A.) 1959. — Morphological and taxonomic studies on mammalian trypanosomes. IX° Revision of *T. dimorphon; Parasitology* **49**, 210.

153 HOARE (C.-A.), COUTELEN (F.) 1933. — Essai de classification des trypanosomes des mammifères et de l'homme basée sur leurs caractères morphologiques et biologiques; *Ann. Parasit. Hum. Comp.* **11**, 196-200.

154 HORNBY (H.-E.) 1921. — Trypanosomes and trypanosomiasis of cattle; *J. Comp. Path. Therap.* **34**, 211-242.

155 HORNBY (H.-E.) 1937. — Pathology and therapeutics of Nagana : an appeal; *J. Comp. Pathol. Therap.* **50**, 312-13.

156 HORNBY (H.-E.) 1950. — *Animal trypanosomiasis in Eastern Africa;* Colonial Office London.

157 IRVIN (D.-A.) 1932. — The experimental intra veinous administration of colloïdal thorium dioxide; *Can. Med. Assoc. J.* **27**, 130-135.

158 JACOTOT (H.) 1930. — Le traitement du Surra equin par le Naganol; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **23**, p. 368.

159 JACOTOT (H.) 1931 a. — Sur la prévention du Surra equin par le Naganol en Indochine; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **24**, 840-43.

160 JACOTOT (H.) 1931 b. — Actions trypanocides synergiques du 205 Bayer-309 Fourneau et d'un sérum spécifique dans la trypanosomiase à *T. brucei* de la souris; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **24**, 563.

161 JACOTOT (H.) et NGUYEN-DINH-LAM 1935. — Sur le traitement du Surra des bœufs par le Naganol; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **28**, 265-68.

162 JOHNSON (W.-B.) et coll. 1928. — Annual Medical and Sanitary Report (Nigeria n° 58).

163 JUNGEBLUT (C.-W.) 1927. — Uber die Beziehungen Zwischen Retikuloendothelialen System und chemotherapeutischer Wirkung. *Z. Hyg. Infektionkrankh* **107**, 57-79.

164 KEPPIE (A.-A.-N.) 1953. — Modified of *T. congolense* infection in mice given diets with milk casein; *Brit. Med. J.* 853-857, (n° 4841).

165 KIRKBY (W.-W.) 1960 a. — Therapeutic trial using M et B 4404, Homidium bromide and Antrycide methylsulfate; VIII[e] Réunion C.S.I.R.T. Jos Nigeria n° 62, 129.

166 KIRKBY (W.-W.) 1960 b. — Une expérience de prophylaxie comparée utilisant le Prothidium, un sel d'Antrycide et le M et B 4404; (traduction française de la 8[e] réunion du C.S.I.R.T. Vom-Jos Nigéria).

167 KLEINE (F.-K.). 1924. — On a recent expedition to Africa to investigate the action of « Bayer 205 » in trypanosomiasis; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **17**, 445.

168 KLEINE (F.-K.), FISCHER (W.) 1922. — Bericht über die Prüfung von Bayer 205 in Afrika; *Dtsch. med. Wschr.* **48**, 1693.

169 KLIGER (I.-J.), WEITZMAN (I.) 1924. — Experimental study of trypanosomiasis in Palestine; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **18**, 437.

170 KLIGER (I.-J.), WEITZMAN (I.) 1925. — The mode of action of « Bayer 205 » on trypanosomes; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **19**, 235.

171 KNOWLES (R.-H.) 1926. — Treatment of camels affected with *T. soudanense* with Bayer 205 and further observationd on the formolgel test; *J. Comp. Pathol. Terap.* **38**, 42-46.

172 KNOWLES (R.-H.), DAS GUPTA (B.-M.). 1928.— Onthe role of the thyroid gland in susceptibility and resistance to protozoal infection; *Indian J. Med. Res.* **15**, 997-1057.

173 KUDICKE (R.) 1927. — Beiträge zur Biologie der Trypanosomen; *Centr. Bakteriol. Abt. Orig.* **61**, 113-128.

174 KUHN (L.-R.) 1938. — The effect of splenectomy and blockade on the protective titer of antiserum against *T. equiperdum. J. Infect. Dis.* **63**, 217-224.

175 LAMERTON (J) 1960. — Game, tsetse and trypanosomiasis. Preliminary results of an experiment in central Kenya (C.C.T.A.) (Jos) n° 62. 179-186.

176 LANG (K.) 1931. — Uber das Verhalten des Germanins im Organismus; *Arch. exp. Path. Pharmak* **160**, 560.

177 LARRAT (R.) 1958. — Enquête sur les trypanosomiases en A.O.F. Colloque sur les trypanosomiases animales; *C.C.T.A. Luanda* n° 45, 21-26.

178 LAUNOY (L.), NICOLLE (P.), PRIEUR (M.) 1929 a. — Détermination des doses liminaires préventives du composé « 205 B-309 F » dans quelques trypanosomiases expérimentales; *C. R. Soc. Biol.* **101**, 650.

179 LAUNOY (L.), NICOLLE (P.), PRIEUR (M.) 1929 b. — Nouveaux documents sur l'action préventive du « 309 » dans le Nagana expérimentale de la souris; *C.R. Soc. Biol.*, Paris **102**, 663.

180 LAUNOY (L.) 1930. — Recherches sur la thérapie et la prévention du Nagana expérimental de la souris et du chat avec le « Bayer 205 »; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **23**, 63.

181 LAUNOY (L.) et PRIEUR (M.) 1930. — Premiers résultats relatifs à l'étude du mécanisme de l'action trypanocide du « 205 Bayer »; *C.R. Soc. Biol.* **103**, 478.

182 LAUNOY (L.) 1931. — Distinction entre la chimiorésistance naturelle présentée par *T. congolense*, et la chimiorésistance acquise de *T. annamense; Bull. Soc. Pathol. Exo.* **24**, 618.

183 LAUNOY (L.), DAUZIER (M.) 1944. — Formation d'anticorps dans les trypanosomiases expérimentales et rôle de la rate; *C.R. Soc. Biol.* Paris, **138**, 799-801.

184 LAVERAN (A.) et MESNIL (F.) 1902. — Recherches sur le traitement et la prévention du nagana (sur la splénectomie); *Ann. I.P.* **16**, 1-55.

185 LAVERAN (A.), MESNIL (F.) 1904. — *Sur un trypanosome d'Afrique pathogène pour les équidés : T. dimorphon* Dutton et Todd.

186 LAVERAN (A.), MESNIL (F.) 1904 et 1912. — *Trypanosomes et trypanosomiases;* Masson édit., Paris (1e et 2e Editions).

187 LAVERAN (A.) 1905. — Sur le Surra et la différenciation des trypanosomiases; *C.R. Acad. Sci.* **140**, 831.

188 LAVERAN (A.) et THIROUX (A.) 1907. — Sur le rôle de la rate dans les trypanosomiases; *C.R. Acad. Sciences* **145**, 14-18.

189 LAVERAN (A.) 1908. — Contribution à l'étude de *T. congolense; Ann. Inst. Pasteur* **22**, 833-855.

190 LAVERAN (A.) 1909. — Au sujet de *Trypanosoma congolence Broden; Bull. Soc. Pathol. Exo.* **2**, 526-529.

191 LAVIER (G.) 1928. — Les formations paravasculaires des Trypanosomes; *C.R. Acad. Sci.* **186**, 401-403.

192 LAVIER (G.) 1933. — Sur le polymorphisme réel de certains trypanosomes réputés monomorphes; *Ann. Parasit. Hum. Comp. II*, 280-86.

193 LAWRENCE (D.-A.), BRYSON (R.-W.) 1958. — Trypanosomiasis in Southern Rhodesia. Symposium on animal trypanosomiasis; *C.C.T.A. Luanda* n° 45, 138-156.

194 LAWS (S.-G.) 1947. — Trypanosomes counts in *T. congolense* infections; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **41**, 116-117.

195 LEACH (E.-M.) 1961. — Observations on the treatment of *T. evansi* infection in camels; *J. Comp. Path.* **71**, 109-117.

196 LEDINGHAM (J.-C.-G.) 1908. — The influence of temperature on phagocytosis; *Proc. Roy. Soc. London, B.* **80**, 188-195.

197 LECLERCQ (M.) 1952. — Introduction à l'étude des Tabanides et révision des espèces de Belgique; *Mem. Inst. Sci. Nat. Belg.* 123.

198 LE LOUET (G.), ROMARY (A.) et coll. 1927. — L'action des médications mixtes : « 309 F. - 914 F. » et « 309 F. - sulfarsenol »; *C.R. Soc. Biol.* **97**, 1075-76.

199 LESTER (H.-M.-O.) 1950. — Rapport annuel de l'East African, Tsé-Tsé and Trypanosomiasis research and reclamation organization; *Bur. Perm. Interafric. Tsé-Tsé Trypanos*, 129.

200 LEVADITI (C.), KLARENBEEK (A.) 1927. — Prophylaxie des trypanosomiases par ingestion du Moranyl (309 Fourneau, 205 Bayer); *C.R. Acad. Sci. Paris*, **184**, 1213.

201 LEWIS (E.-A.) et coll. 1943. — The transmission of *T. congolense* by *Glossina austeni; Ann. Trop. Med. Parasit.* **37**, 98-107.

202 LINTON (R.-W.) 1929. — The reticulo endothelial systeme in protozoan infections; *Arch. Path.* **8**, 488-501.

203 LYSENKO (M.-G.) 1951. — Concerning salicylate inhibition of ablastic activity in *T. lewisi* infection; *J. Parasitol* **37**, 535-544.

204 MAILLOT (L.) 1959. — Infection naturelle de *Gl. fuscipes quanzensis* par *T. cazalboui - vivax; Bull. Inst. Etudes Centraf.* Brazzaville n°s 17-17, 71-86.

205 MANDEL (J.-A.), STEUDEL (H.) 1926. — Uber den Wirkungsmechanismus Chemotherapeutischer Mittel; *Hoppe Seyl. Z.* **16.0**, 91.

206 MARAGLIANO (V.) 1906. — La radiothérapie du paludisme; *Sem. Med* **26**, 226.

207 MARGULIES (M.) 1910. — Die Feststellung der nirksamsten Dosen von 606 ist mit Einführung dieses Heilmittels in die Therapis eine Hauptfrage geworden; *Deut. Med. Wochr.* **41**, 1907-1908.

208 MARQUES DA SILVA (J.) 1958. — Animal trypanosomiasis in Mozambique and its therapy. Symposium on Animal Trypanosomiasis; *C.C.T.A.* (*Luanda*), n° **45**, 163-165

209 MARSHALL (P.-B.) 1948. — The glucose metabolism of *T. evansi* and the action of trypanocides; *Brit. J. Pharmacol.* **3**, 8.

210 MARSHALL (R.-S.) 1958. — Animal trypanosomiasis : control measures by means of drugs; *C.S.I.R.T.* 7e réunion Bruxelles, 13-24.

211 MASSAGLIA (A.) 1907. — Au sujet du rôle de la rate dans les trypanosomiases; *C.R. Acad. Sci.* **145**, 572-575.

212 MAYER (M.), ZEISS (H.) 1920. — Versuche mit einen neuen Trypanosomen-heilmittel (Bayer 205) bei menschen-und tierpathogen Trypanosomen; *Archi. Schiffs. u. Tropenhyg.* **24**, 257.

213 MAYER (M.) et ZEISS (H.) 1921. — Uber die Wirksamkeit des Serums mit Bayer 205 vorbehandelter Kaninchen; *Arch. f. Schiffs. u. Tropen Hyg.* **25**, 259-271.

214 MESNIL (F.), BRIMONT (E.) 1908 — Sur les propriétés des races de trypanosomes résistantes aux médicaments; *Ann. I.P.* **22**, 856.

215 MEYERS (W.-M.), LYSENKO (M.-G.) 1953. — Effect of salicylate treament on antibody titer in rats infected with *T. lewisi; Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* **84**, 97-98.

216 MIALE (J.-B.) 1947. The hematologic response in dogs the administration of antispleen serum; *Blood* **2**, 175-184.

217 MIGONE (L.-E.), OSUMA (T.) 1922. — Behandlung des « Mal de Caderas » der Pferde mit dem neuen Mittel Bayer 205; *Arch. f. Schiffs. u. Tropen Hyg.* **26**, 289 .

218 MIGONE (L.-E.) 1924. — El tratamento del mal de caderas; *Bull. Soc. Ganadera del Paraguay* **1**, 124.

219 MOLONUT (N.) 1947. — Mechanism responsible for lowered resistance of hypophisectomised rats to *T. lewisi; J. Immunol.* **56**, 139-141.

220 MOREAU (L.) 1918. — Sur la radiothérapie des grosses rates paludéennes. Régression d'une splénomégalie très accusée après une seule séance d'irradiation; *C.R. Soc. Biol.* **81**, 972-973.

221 MORGENROTH (J.), HALBERSTARDTER (L.) 1911. — Zur Kenntnis der Arzneifestigkeit; *Arch. Schiffs-u Tropenhyg.* **15**, 237-251.

222 MORGENROTH (J.), FREUND (R.) 1924. — *Klin. Wochschr* **2**, 53.

223 MORNET (P.), LALANNE (A.), CISSOKO (M.) 1951. — Essai de trypano-prévention chimiothérapique des troupeaux bovins d'exportation; *Bull. Serv. Elev. Industr. Anim. A.O.F.* **4**, n°s 2-3, p. 7.

224 MORNET (P.), LALANNE (A.), CISSOKO (M.) 1952. — Trypano-prévention chimiothérapique des zébus en A.O.F.; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **45**, 51-55.

225 MORNET (P.) et coll. 1952. — Nouveaux essais de trypano-prévention chimiothérapique des troupeaux bovins d'exportation de Haute-Volta (A.O.F.) sur le gold coast; *Bull. Serv. Elev. Industr. Anim. A.O.F.* **5**, nos 2-3-4, p. 7-25.

226 MORNET (P.) 1935 a. — Carte de répartition des trypanosomes pathogènes des animaux domestiques en A.O.F.; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **46**. 308-311.

227 MORNET (P.) 1953 b. — *La trypanosomiase bovine en A.O.F. Prophylaxie chimiothérapique.* XVe Congrès inter. vet. Stockolm, p. 8-12.

228 MORNET (P.) 1955. — *Prophylaxie médicale des trypanosomiases animales;* 23e session du comité de l'Off. Intern. Epiz. **44**, 68.

229 MORNET (P.) 1958. — *Traitement et chimioprophylaxie des trypanosomiases animales;* Proceedings of the Sixth international congress on Tropical Medecine and Malaria **3**, 198-222.

230 MORNET (P.) 1961 — Lutte contre les trypanosomiases animales en Afrique tropicale; *Cah. Med. Vet.* **30**, 37-60.

231 MORRIS (K.-R.-S.) 1946. — The control of trypanosomiasis of man and animals by entomological means; *Bull. Entom. Res.* **37**, 201-250.

232 MULLIGAN (H.-W.) 1951. — Tolerance of indigenous west african cattle to trypanosomes; *I.S.C.T.R. Bobodioulasso II*, 16-6.

233 MURPHY (J.-B.), STURM (E.) 1925. — A comparison of the effects of X. rays and dry heat on antibody formation; *J. Exp. Med.* **41**, 245-255.

234 NAGAREDA (C.-S.) 1954. — Antibody formation and effect of X. rays on circulating antibody level in hypophisectomized rat; *J. Immunol.* **73**, 88-94.

235 NAIMANN (D.-N.) 1944 .— Effect of X. irradiation of rats upon their resistance to *Trypasoma lewisi; J. Parasitol.* **30**, 209-228.

236 NAITO (T.), OKA (S.) 1936. — Untersuchungen über die Festigkeit von Trypanosomen gegen Arsenpräparate. Zentr. Bakteriol. Parasitenk. *Abt. I. Orig.* **137**, 401.

237 NASH (T.-A.-M.) 1953. — Some observations on resting tsétsé-flies populations and evidence that *Gl. medicorum* is carrier of trypanosomes; *Bull. Ent. Res.* **43**, 33-36.

238 NASH (T.-A.-M.) 1958. — Annual report for 1957 of the West African Institut for trypanosomiasis research.

239 NATTAN-LARRIER (L.) 1913. — Contribution à l'étude de l'action de la bile sur les trypanosomes; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **6**, 24.

240 NIESCHULZ (O.), WAWO-ROENTOE (F.-K.) 1930. — Ueber den Einfluss der Milzexstirpation bei Infektionen mit *T. gambiense und Schizotrypanum cruzi; Z. Immunitäforsch.* **65**, 312-317.

241 NIESCHULZ (O.) 1935. — Uber die Verbreitung von Tabaniden in Niederländisch-Indien und ihre nirtschaftliche Bedeutung; *Z. Angew.* Ent. **22**, 131-142.

242 NIESCHULZ (O.) 1940. — Uber die mecanische Ubertragung von *T. congolense* durch *Aedes aegypti; Arch. Schiffs. Trop. Hyg.* **44**, 30-33.

243 NOBLE (E.-R.) 1955. — The morphology and life cycle of trypanosomes; *Quart. Rev. Biol.* **30**, 1-28.

244 OCHOA 1927. — Les trypanosomiases animales de l'Amérique du sud. Essais sur leur traitement par ingestion de 309 Fourneau « Naganol », tryparsamide et trypoxyl; *Thèse doctorat vet. Alfort*, 1927.

245 OLDROYD (H.) 1952. — *The horse-flies of the Ethiopian region;* Edit. British Museum London. Vol. 2, pag. 23-27.

246 ORMEROD (W.-E.) 1951. — The mode of action of Antrycide; *Brit. J. Pharmacol.* **6**, 325-333.

247 ORMEROD (W.-E.) 1951. — A study of basophilic inclusion bodies produced by chemotherapeutic agents in trypanosomes; *Brit. J. Pharmacol.* **6**, 334-41.

248 ORMEROD (W.-E.) 1952. — A study of resistance to Antrycide in a strain of *T. equiperdum; Brit. J. Pharmacol.* **7**, 674-684.

249 ORMEROD (W.-E.), HILL C.-B.) 1956. — Changes produced by trypanocidal drugs in the phase contrast appearance of trypanosomes; *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **50**, 4.

250 PAIS (A.) 1923. — La radiothérapie employée comme excitant dans le traitement du paludisme. (Sa fonction sociale); *Bull. Soc. Path. Exo.* **16**, 244-249.

251 PARKIN (B.-S.) 1935. — Symptomatology of sone trypanosomiases of domestic animals; *Onderstepoort J. Vet. Sci.* **4**, 251.

252 PEEL (E.), CHARDOME (M.) 1954 a. — —Sur les infections à trypanosomes transmises par *Glossina brevipalpis* dans la région du Mosso sud (Urundi); *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **34**, 259-267.

253 PEEL (E.), CHARDOME (M.) 1954 b. — Etude expérimentale d'une souche considérée comme *T. congolense* (Broden 1904) et transmise par *Gl. brevipalpis* du Mosso; *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **34**, 297-301.

254 PEEL (E.), CHARDOME (M.) 1954 c. — Etude expérimentale d'une souche appelée *T. congolense* var. *urundiense* transmise par *Gl. brevipalpis* du Mosso; *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **34**, 303-310.

255 PEEL (E.), CHARDOME (M.) 1954 d. — Etude expérimentale d'une souche appelée *T. congolense* var. *mossoense* transmise par *Gl. brevipalpis* du Mosso; *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **34**, 321-41.

256 PEEL (E.), CHARDOME (M.) 1954 e. — Etude expérimentale de souches de *T. simiae* (Bruce 1912) transmises par *Gl. brevipalpis* du Mosso; *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **34**, 345.

257 PELLEGRINI (D.), BONELLI (M.) 1951. — Expériences sur la thérapie et la chimioprophylaxie des trypanosomiases par l'Antrycide; *Profilassi* **24**, 78.

258 PFEIFFER (C.-C.), TATUM (A.-L.) 1935. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **53**, 358.

259 PFEILER (W.) 1920. — Ueber bisher bei Behandlung der Beschälseuche mit Bayer 205 gemachte Erfahrungen. Mitt. der Tierseuchenstelle d. Thür; *Landesants f. Viehversich Iena* t. I n° 5, p. 8.

260 PFEILER (W.) 1922. — Prophylaxie bei Beschälseuche; *Mtt. Tierseuchenst. Iena* **2**, 13.

261 PIPKIN (A.-C.) 1960. — Avian embryos and tissue culture in the study of parasitic protozoa II. Protozoa other than plasmodium; *Exper. Parasit.* **2**, 167-203.

262 PLIMMER (H.-G.), BRADFORD (J.-R.) 1899. — *Nature* (Lond.) **60**, 309-311.

263 PONSELLE (M.-A.) 1924. — Sur la culture des trypanosomes pathogènes; *C.R. Acad. Sci.* **178**, 1219-1221.

264 QUASTEL (H.) 1931. — Trypanocidal action and toxicity to enzymes; *Biochem. J.* **25**, 1121.

265 RAFYI (A.), MAGHAMI (G.) 1953. — Action préventive et curative du méthylsulfate d'antrycide dans la trypanosomiase à *T. evansi; Bull. Soc. Pathol. Exo.* **46**, 676.

266 RAGEAU (R.), ADAM (J.-P.) 1953. — Répartition des glossines au Cameroun Français; *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.* **6**, 73-76.

267 RAMANUJACHARI (G.), ALWAR (V.-S.) 1955. — Prophylactic value of antrycide pro-salt against *T. evansi; Idian Vet. J.* **31**, 291-292.

268 RANDALL (J.-A.) 1958. Animal trypanosomiasis in Uganda. Symposium on animal trypanosomiasis; *C.C.T.A. Luanda* n° 45, 117-118.

269 RANDALL (J.-B.) 1959. — Game eradication; *Vet. Rec.* **71**, 521-522.

270 RAY (H.-N.), HARBANS (S.) 1948. — Effect of panthotenic acid on the infection of *T. evansi* in rats; *Nature* (Lond.) **162**, 849.

271 RAY (H.-N.) et coll. 1953. — Therapy and prophylaxis of indian equine and bovine trypanosomiasis by « Antrycide » formulations; *Indian Vet. J.* **29**, 469-477.

272 RECEVEUR (P.) 1948. — Répartition des glossines dans le territoire du Tchad. Conférence Africaine Tsétsé et Trypanosomiase, Brazzaville, 338-344.

273 REEVES (R.-J.), MORGAN (J.-E.) 1937. — The retention of thorium dioxyde by the reticuloendothelial system; *Radiology* **29**, 612-614 .

274 RICHARDSON (U.-F.), KENDALL (S.-B.) 1957. — *Veterinary Protozoology.* Oliver and Boyd. Edinburgh, London (2e Edit.).

275 RITZ (H.) 1914. — Ueber rezidive bei experimenteller trypanosomiasis; *Dtsch. Med. Wschr.* **40**, 1355.

276 RITZ (H.) 1916. — Ueber rezidive bei experimenteller trypanosomiasis; II. Mitteilung; *Arch. Schiffs - u. Tropenhyg.* **20**, 397.

277 RODENWALDT (E.), DOUWES (J.-B.) 1922. — Over de toepassing van Bayer 205 bij de Surra van het Paard in Nederlandsch-Indié. Nederl. Indische Bladen V; *Diergeneesk en Dierenteelt* **33**, 1.

278 RODET (A.), VALLET (G.) 1906. — Sur l'infection expérimentale par le *T. brucei.* Destruction du parasite dans la rate; *C.R. Acad. Sci.* **142**, 1229-1231.

279 RODET (A.), VALLET (G.) 1907. — Sur le rôle destructeur de la rate à l'égard des trypanosomes; *C.R. Acad. Sci.* **154**, 281-283.

280 ROLLO (I.-M.), WILLIAMSON (J.) 1951. — Acquired resistance to « Melarsen », Tryparsamide and amidines in pathogenic trypanosomes after treatment with « Melarsen » alone; *Nature* (Lond.) **167**, 147-49.

281 ROSENTHAL (F.), SPITZER (F.) 1924. — Weitere untersuchungen über die trypanoziden substanzen des menschlichen serums. V. Mitteilung, die Bedeutung des Retikuloendothels für den Mechanismus der trypanoziden Wirkung des Menschenserums; *Z. Immunitätsforsch.* **40**, 529-551.

282 ROSS (R.), THOMSON (J.-G.) 1910. — Experiments on the treatments of animals infected with trypanosomes, by means of Atoxyl, vaccines, cold, X rays, and leucocytic extract; enumerative methods employed; *Proc. Roy. Soc.* B. **83**, 227.

283 ROUBAUD (E.), BOURDIE (M.) 1950. — Essais sur l'action curative et préventive de l'Antrycide sur les trypanosomiases animales; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **43**, 552-556.

284 ROUBAUD (E.) 1952 .— Action de l'Antrycide sur les infections trypanosomiennes des Tsé-Tsés; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **45**, 451-455.

285 ROUBAUD (E.), COLAS BELCOUR (J.), RAGEAU (J.) 1950. — Essais sur le pouvoir infectant naturel des *Gl. palpalis* aux environs de Yaoundé; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **43**, 50-53.

286 ROUBAUD (E.), MAILLOT (L.) 1952 — Les modalités de l'infection cyclique trypanosomienne, observées chez les *Glossina caliginea* des gîtes à palétuviers de Douala; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **45**, 228-235.

287 ROWLEY (D.-A.) 1950. — The effect of splenectomy on the formation of circulating antibodies in the adult albino rat; *J. Immunol.* **64**, 289-295.

288 SAUL (L.-A.), BECKER (E.-R.). — Course of *T. lewisi* infection in white rats treated with sodium salicylate; *J. Parasit.* **35**, 54-64.

289 SAUERBECK (E.) 1905. — Beitrag zur pathologischen Histologie der experimentellen Trypanosomen Infektion; *Z. Hyg. Infectionskrankh* **52**, 31-86.

290 SAUERBECK (E.) 1906. — Nachtrag zu meiner Studie : Uber die Histologie der experimentellen trypanosomiasis; *Z. Hyg. Infectionskrankh* **53**, 512-514.

291 SCHILLING (C.), NEUMANN (H.) 1932. — Zur Methodik der Immunologischen Differenzierungs Methoden von Trypanosomen-stämmen; *Arch. Schiffs-u. Tropenhyg.* **36**, 214.

292 SCHMIDT (F.), DE OLIVEIRA (M.) 1924. — Mal de Caderas und seine Behandlung mit Bayer 205; *Arch. f. Schiffs. u. Tropen Hyg.* **28**, 91.

293 SCHNITZER (R.-J.), ROSENBERG (E.) 1926. — Cités par Schnitzer 1932 dans : *Ergeb. Hyg. Bakteriol. Immunitätsf. Exptl. Therap.* **13**, 227.

294 SCHNITZER (R.-J.), LAFFERTY (L.-C.), BUCK (M.) 1946. — The role of antibodies in experimental drug resistance of *T. equiperdum; J. Immunol.* **54**, 47-57.

295 SCHNITZER (R.-J.), GRUNBERG (E.) 1957. — Drug resistance of micro organisms. Academic Press Inc° N.Y.

296 SCHOENAERS (F.) 1950. — Premiers résultats d'un essai de chimiothérapie des trypanosomiases bovines à *T. congolense* et *T. vivax* par l'Antrycide; *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **30**, 65-68.

297 SCHWETZ (J.) 1930. — Contribution à l'étude des trypanosomiases des suidés; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **24**, 217.

298 SCHWETZ (J.) 1932. — Sur la trypanosomiase virulente du porc; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **25**, 906.

299 SCHWETZ (J.) 1934. — L'influence de la splénectomie sur l'évolution des trypanosomes pathogènes (*T. gambiense et congolense*) chez les rats et les souris; *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **27**, 253-260.

300 SCHWETZ (J.) 1934. — Contribution à l'étude des trypanosomes pathogènes des suidés; *Bull. Agric. Congo Belge* **25**, 313.

301 SCHWETZ (J.) 1938. — Quelques réflexions et suggestions pour une future classification des trypanosomes pathogènes de l'Afrique centrale; *Ann. Parasit. Hum. Comp.* **16**, 265-72.

302 SCHWETZ (J.) 1937. — A propos de la nomenclature de la trypanosomiase virulente du porc; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **30**, 501.

303 SEN (H.-G.), DUTTA (B.-N.), RAY (H.-N.) 1955. — Effect of splenectomy in Antrycide therapy of *T. evansi* infection in rats; Nature **175**, 778-779.

304 SHAW (G.-D.) 1958. — Animal trypanosomiasis in Northern Rhodesia. Symposium on animal trypanosomiasis; *C.C.T.A. Luanda* n° 45, 123-137.

305 SHONE (D.-K.) 1954. — Notes on Antrycide Methylsulfate; *J.S. Afr. Vet. Med. Ass.* **25**, 39-40.

306 SMITH (I.-M). 1958. — The protection against trypanosomiasis conferred on cattle by repeated doses of Antrycide, alone or with *T. congolense; Ann. Trop. Med. Parasit.* **52**, 391-401.

307 SOLTYS (M.-A.) 1955. — Studies on resistance to *T. congolense* developped by zebu cattle treated prophylactically with Antrycide-Pro-salt in an enzootic area of East Africa; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **49**, 1.

308 SOULIE (P.), BORDE et CHEVRET 1936. — La chimioprophylaxie de la trypanosome du cheval de Syrie; *Bull. Soc. Pathol. Exo.* **29**, 202-210.

309 SPINKS (A.) 1948. — The persistence in the blood stream of some compounds related to suramin; *Biochem. J.* **42**, 109-116.

310 SPINKS (A.) 1949. — Fluorometric determination of Antrycide; *Nature* (Lond.) **163**, 954.

311 SPINKS (A.) 1950 a. — Absorption and persistence of Antrycide; *Brit. J Pharmacol.* **5**, 445-454.

312 SPINKS (A.) 1950 b. — Determination of Antrycide; *Biochem. J.* **47**, 299.

313 STEPHEN (L.-E.), GRAY (A.-R.) 1960. — Suramin complexes. VI. The prophylactic activity of Antrycide-Suramin complex and Antrycide chloride against *T. simiae* in pigs; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **54**, 493-507.

314 STEWART (J.-L.) 1936. Porcine trypanosomiasis in Gold Coast; *Trans-Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* p. 313 (cité par Hoare 1936).

315 STUBBS (R.-K.) and al. 1958. — Effect of X. rays radiation on the *Trypanosoma equiperdum* in vivo and in vitro; *J. Infect. Dis.* **102**, 35-43.

316 SUTER (H.) 1951. — *Expérience sur l'emploi du prosalt d'Antrycide;* Bur. Perm. Interafric. Tsé-Tsé Trypano, 147.

317 TALIAFERRO (W.-H.) 1931. — The resistance of rats to infection with *T. lewisi* as affected by splenectomy; *Am. J. Hyg.* **14**, 1-37.

318 TALIAFERRO (W.-H.) 1932. — Trypanocidal and reproduction inhibitory antibodies to *T. lewisi* in rats and rabbits; *Am. J. Hyg.* **16**, 32-84.

319 TALIAFERRO (W.-H.), KUHN (L.-R.) 1932. — The cellular basis for the action of antitrypanosome serums within the body; *J. Parasitol.* **19**, 158.

320 TALIAFERRO (W.-H.) 1938. — The effects of splenectomy and blockade on the passive transfer of antibodies against *T. lewisi; J. Infect. Dis.* **62**, 98-111.

321 TALIAFERRO (W.-H.), SIMMONS (E.-L.) 1945. — Increased parasitenia in chicken malaria. (*Plasmodium Gallinaceum and Plasmodium lophurae*) following X. irradiation; *J. Infect. Dis.* **77**, 158-176.

322 TALIAFERRO (W.-H.) 1951. — Effect of X. rays on immunity : a review; *J. Immunol.* **66**, 179.

323 TAYLOR (J.), BECKER (E.-R.) 1948. — Liver changes in panthotenate deficient rats infected with *T. lewisi; J. Infect. Dis.* **82**, 42-44.

324 TEJERA (E.) 1924. — Investigaciones hechas con el « 205 » en el tratamiento de la tripanosomiasis que ocasiona le « derrengadera » de los equinos de Venezuela; *Gac. Med. Caracas* **31**, 177.

325 THIENPONT (D.) 1950. — L'Antrycide dans le traitement des trypanosomiases du bétail indigène du Ruanda-Urundi. Essais sur le terrain; *Bur. Perm. Interafric. Tsé-Tsé Trypano,* 145.

326 TOBBACK (L.) 1950. — Expérimentation de l'Antrycide au Congo Belge dans les trypanosomiases bovines; *Bull. Off. Intern. Epiz.* **34**, 157.

327 TOBIE (E.-J.) 1958. — The cultivation of *T. congolense* in vitro; *J. Parasitol.* **44**, 241-242.

328 TOWN (B.-W.), WORMALL (A.) 1949. — The action of Suramine on proteolytic enzymes; *Proc. Biol. Soc.* **44**, P. XXXVIII (in Biochem. J. **44**).

329 TOWN (B.-W.), WILLS (E.-D.), WILSON (E.-J.), WORMALL (A.) 1950. — Studies on Suramin. VIII. The action of the drug on enzymes and some other proteins; general consideration; *Biochem. J.* **47**, 149.

330 TRAGER (W.) 1959. — Tsétsé tissue culture and the development of trypanosomes to the infective stage; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **53**, 473-491.

331 TSCHERIKOWER (R.-S.) 1930. — Vonder Bedeutung des retikuloendothelialen Apparates bei Infektionskran; *Z. Immunitätsforsch.* **68**, 182-192.

332 TURTON (J.-D.) 1953. — An outbreak of *T. brucei* infection in polo ponies with spread apparently by biting flies other than *glossina; Vet. Rec.* **65**, 11.

333 UNSWORTH (K.) 1952. — An outbreak of *T. simiae* infection in pigs in Nigeria and its attempted control using Antrycide methyl sulfate; *Vet. Rec.* **64**, 353.

334 UNSWORTH (K.), BIRKETT (J.-D.) 1952. — The use of Antrycide Prosalt in protecting cattle against trypanosomiasis when in transit through tsetse area; *Vet. Rec.* **64**, 351.

335 UNSWORTH (K.), CHANDLER (R.-L.) 1952. — Field trials with Antrycide in West Africa; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **46**, 240-249.

336 UNSWORTH (K.) 1953. — Studies on *T. vivax*. V. The maintenance of a strain in mice with observations on the effects of splenectomy; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **47**, 232-239.

337 UNSWORTH (K.) 1954. — Observations on antrycide fast Strains of *T. congolense* and *T. vivax; Ann. Trop. Med. Parasit.* **48**, 178-182.

338 VAN DEN BERGHE (L.), CHARDOME (M.), PEEL (E.) 1958. — Les trypanosomes transmis par *Glossina morsitans*, au Mutura (Ruanda); *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **38**, 965-970.

339 VAN DER PLANK (F.-L.) 1944. — Identification of trypanosomes by chromosomes; *Nature* (Lond.) **154**, 19-20.

340 VAN DER PLANK (F.-L.) 1945. — A note of wild *Glossina austeni* infective with *Trypanasoma congolense; Ann. Trop. Med. Parasit.* **39**, 62.

341 VAN DER PLANK (F.-L.) 1947. — Seasonal and animal variation in the incidence of trypanosomiasis in game; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **41**, 365-374.

342 VAN HOOF (L.) 1940. — Observations sur l'efficacité du « Bayer 205 » contre *Trypanosoma gambiense; Ann. Soc. Belge Med. Trop.* **20**, 105, 117, 123, 129.

343 VAN SACEGHEM (R.) 1924. — Le 205 Bayer (Naganol) et le traitement des trypanosomiases animales; *C.R. Soc. Biol.* **99**, 1452.

344 VAYSSE (J.), ZOTTNER (G.) 1950. — Contribution a l'étude de la chimiothérapie et de la chimioprévention de la dourine par l'Antrycide; *Bull. Off. Inter. Epiz.* **34**, 172.

345 VELU (H.), ZOTTNER (G.) 1938. — Chimiothérapie curative et préventive des trypanosomiases; *Cah. Med. Vet.*, p. 220.

346 VON BRAND (T.), TOBLE (E.-J.), MEHLMAN (B.) 1951. — The failure of cortisone and Ach to influence gluconeogenesis during trypanosomiasis of the fasting rat; *Amer. J. Hyg.* **54**, 76-81.

347 VON ISSEKUTZ (B.) 1933. — Beiträg zur Wirkung des germanins. Mitteilungen I und II; *Arch. Exper. Path. Pharmak.* **173**, 479-499.

348 VON JANCSO (N.) et (H.) 1934. — Mikrobiologische Grundlagen der chemotherapeutischen Wirkung. 1° Mitteilung : Wirkungsmechanismus des Germanins (Bayer 205) bei Trypanosomen; *Zentr. Bakteriol. Parasitenk. Abt. Orig.* **132**, 257.

349 VON JANCSO (N.) et (H.) 1934. — The role of the natural defence forces in the evolution of the drug resistance of trypanosomes. 1° A method for the exclusion of the natural defence mecanisms from chemotherapeutic processes; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **28**, 419-438.

350 VON JANCSO (N.) et (H.) 1935. — Chemotherapeutische Mittel mit opsoninartiger Wirkung; *Z. ImmunForsch.* **84**, 471.

351 VON JANCSO (N.) et (H.) 1935. — Chemotherapeutisch Schnelfestigung von Trypanosomen durch Ausschaltung der natürlichen Abwehräfte; *Z. Immunitätsforsch.* **85**, 81-105.

352 VON JANCSO (N.) et (H.) 1952. — Suramin (Bayer 205) in animal tissues. (Demonstration of B. 205) Suramin in tissues and its cellular distribution; Nature Lond. **170**, 567.

353 W.A.I.T.R. 1959. — Annual Report 9-10. (West African Inst. for Trypanos Res.)

354 WARNER (G.-F.), DOBSON (R.-L.) 1954. — Disturbances in the reticuloendithelial system following thermal injury; *Am. J. Physiol.* **179**, 93.

355 WATSON (H.-J.-C.), WILLIAMSON (J.) 1958. — Suramin complexes III. Preliminary experiments on *T. simiae* infection in pigs; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **52**, 72-81.

356 WENYON (C.-M.) 1921. — The action of Bayer 205 on *T. equiperdum* in experimentally infected mice; *British Med. J.* **2**, 746.

357 WHITESIDE (E.-F.) 1958. — The Control of animal trypanosomiasis in Kenya. Symposium on Animal Trypanosomiasis; *C.C.T.A.* (*Luanda*) n° 45, 81-116.

358 WHITESIDE (E.-F.) 1958. — The maintenance of cattle in tsetse-infested country. Symposium on Animal Trypanosomiasis; *C.C.T.A.* n° 41, 83-90.

359 WHITESIDE (E.-F.) 1960. — Recent wort in Kenya on the control of drug-resistant cattle trypanosomiasis. VIII[e] Réunion C.S.I.R.T. Jos, Nigeria; Publ. n° 62, 141-54.

360 WILLETT (K.-C.) 1959. — Notes sur les différences morphologiques entre *T. dimorphon* et *T. congolense.* Annual Report of the West African Institut for Trypanosomiasis Research.

361 WILLIAMS (P.) 1959. — The effect of atmospheric pressure on *Aedes aegypti* exposed to *Dirofilaria immitis,* and on *Glossina morsitans* exposed to *T. rhodesiense* and *congolense; Ann. Trop. Med. Parasit.* **53**, 450-464 .

362 WILLIAMSON (J.), ROLLO (I.-M.) 1959. — Drug resistance in trypanosomes; cross-resistance analyses; *Brit. J. Pharmacol.* **14**, 423-430.

363 WILLIAMSON (J.) 1960. — *Certains problèmes de la résistance à la médication trypanocide.* Traduction française de la 8e réunion C.S.I.R.T. Vom-Jos n° 62, 163-69.

364 WILLS (E.-D.), WORMALL (A.) 1950. — Studies on Suramin. a) The action of the drug on some enzymes; *Biochem. J.* **47**, 158.

365 WILSON (E.-J.), WORMALL (A.) 1949. — Studies on Suramin (Antrypol, Bayer 205) VII° Further observations on the combination of the drug with proteins; *Biochem. J.* **45**, 224.

366 WILSON (S.-G.) 1949 a. — Antrycide. Treatment of *T. congolense* and *T. vivax* relapses and reinfections; *Vet. Rec.* **61**, 395.

367 WILSON (S.-G.) 1949 b. — Treatment of *T. simiae* infections with Antrycide; *Vet. Rec.* **61**, 397.

368 WILSON (S.-G.) 1949 c. — Drug resistance shown by trypanosomes following Antrycide treatment; *Nature* (Lond.) **163**, 873.

369 WILSON (S.-G.) 1950. — A preliminary note on resistance to treatment shown by a strain of *T. congolense* in the Bukomero district in Uganda; *Vet. Rec.* **62**, 709.

370 WILSON (S.-G.) 1958. — Animal trypanosomiasis in Northern Nigeria. Symposium on animal Trypanosomiasis; *C.C.T.A. Luanda* n° 45, 37-52.

371 YORKE (W.), MURGATROYD (F.), HAWKING (F.) 1931. — Studies in chemotherapy; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **25**, 2.

372 YORKE (W.), HAWKING (F.) 1932. — (Studies in Chemotherapy. VII) Is the resistance of a drug-fast trypanosome modified by transference to a different species of vertebrate host? *Ann. Trop. Med. Parasit.* **26**, 215-237.

373 YORKE (W.), HAWKING (F.) 1932. — Studies in chemotherapy. VIII) Comparison of strains of *T. rhodesiense* made resistant to various arsenicals and antimonials, to Bayer 205 and to acriflavine respectively; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **26**, 577-80.

374 YORKE (W.) et coll. 1933. Studies in chemotherapy. X) Further observations on the transmissibility of trypanosomide-resistance in glossina; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **27**, 157-178.

375 YORRE (W.) et coll. 1933. — The relation of polymorphic trypanosomes developing in the gut of glossina to the péritrophic membrane; *Ann. Trop. Med. Parasit.* **27**, 347-356.

376 ZOTTNER (G.) 1952. — Chimiothérapie et chimioprévention de la dourine au Maroc; *Maroc Médic.* **31**, 625-29.

377 ZUMPT (F.) 1949. — Medical and veterinary importance of horse-flies; *South Afric. Med. J.* **23**, 359-62.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

I. — GENERALITES

1°) Définitions et rappels systématiques et morphologiques concernant **Trypanosoma congolense** 11

2°) Les vecteurs de **Trypanosoma congolense** 13

Groupe fusca 13

Groupe palpalis 14

Groupe morsitans 14

3°) Répartition géographique et aspects cliniques de l'infection à **Trypanosoma congolense** 16

4°) Définition de la chimio-résistance des trypanosomes à la médication trypanocide en général 18

5°) Méthodes d'obtention de la chimio-résistance au laboratoire 20

Différentes méthodes permettant de créer la chimio-résistance. Méthode des rechutes 21

Méthode des courts passages 23

6°) Equilibre biologique entre l'hôte et le parasite 25

7°) Généralités sur la Suramine sodique (Moranyl) 27

Doses thérapeutiques et doses toxiques 30

8°) Généralités sur la Quinapyramine (Antrycide) 32

Doses thérapeutiques et doses toxiques 35

II. — ESSAIS PERSONNELS

A) Expérimentation sur le Moranyl 38

Résultats 39
Obtention de la chimio-résistance par rechutes et passages 41
B) Action des rayons de Roentgen 43
Résultats 47
Discussion 50

III. — CONCLUSIONS 55

IV. — GRAPHIQUES 56

V. — BIBLIOGRAPHIE 57

Au Manuscrit - dépôt légal T - 1962 - 51